

Akútne hematologické komplikácie u onkologických pacientov

MUDr. Ľudmila Krištof

Oddelenie klinickej hematológie a transfuziológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Samotné onkologické ochorenie, rovnako aj jeho liečba, sú často komplikované vznikom závažných, nezriedka aj život ohrozujúcich akútnych stavov. Ich včasné rozpoznanie a liečba sú kľúčové pre zníženie morbidity a mortality u pacientov s malignitou. Článok prináša prehľad viacerých hematologických emergencií, ktoré vznikajú v dôsledku abnormálnej hemopoézy (napr. hyperleukocytóza, anémia, trombocytopenia), porúch hemostázy (napr. hemorágia, pľúcna embólia, diseminovaná intravaskulárna koagulácia), alebo súvisia s hemosubstitučnou liečbou (potransfúzne reakcie).

Kľúčové slová: hematologické emergencie, krvácanie, anémia, trombocytopenia, pľúcna embólia, diseminovaná intravaskulárna koagulácia, hyperleukocytóza, potransfúzne reakcie.

Acute hematologic emergencies in oncology

Malignant disease and its treatment are often being complicated by development of serious and at times life-threatening emergencies. Early recognition and treatment of these acute events are important to reduce morbidity and mortality in cancer patients. The following article provides an overview of several hematologic emergencies, which occur due abnormal hemopoiesis (e.g. hyperleukocytosis, anemia, thrombocytopenia), abnormal hemostasis (e.g. hemorrhage, pulmonary embolism, disseminated intravascular coagulation), or are related to blood products transfusions (transfuse reactions).

Key words: hematologic emergencies, hemorrhage, anemia, thrombocytopenia, pulmonary embolism, disseminated intravascular coagulation, hyperleukocytosis, transfuse reactions.

Hyperleukocytóza

Hyperleukocytóza, definovaná ako počet cirkulujúcich leukocytov alebo leukemických blastov nad $100 \times 10^9/l$, sa vyskytuje u 5 – 30 % pacientov s akútnou leukémiou (AML 5 – 13 %, ALL 10 – 30 %). Emergenciu predstavuje predovšetkým symptomatická leukocytóza (**leukostáza**), ktorá ohrozuje pacientov potenciálne letálnymi komplikáciami – respiračným zlyhaním a intracerebrálnym krvácaním. Diagnóza leukostázy je predovšetkým klinická, u pacientov s leukémiou a hyperleukocytózou je potrebné včas rozpoznať incipientné prejavy leukostázy – dyspnoe, tachypnoe, hypoxiu, letargiu, dysatriu, zmätenosť. Počet leukocytov, pri ktorom hrozí riziko leukostázy, je vyšší u pacientov s ALL – pohybuje sa okolo $400 \times 10^9/l$, kým u AML je to $100 \times 10^9/l$ (6).

Leukostázou sú najviac ohrození pacienti s AML a počtom leukocytov nad $100 \times 10^9/l$, u ktorých je vysoké riziko včasnej mortality. U týchto pacientov je potrebná okamžitá redukcia počtu cirkulujúcich blastov (cytoredukcia).

Jednotné odporúčania pre optimálny manažment zatiaľ neexistujú. Jednou z možností je okamžité **zahájenie indukčnej chemoterapie**, čo však bez predchádzajúcej cytoredukcie predstavuje vysoké riziko metabolických komplikácií (syndróm nádorového rozpadu – tumor lysis syndrom) (5). Ďalšou možnosťou iniciálneho manažmentu je **denná leukaferéza**. Odporúčania Americkej spoločnosti

pre aferézu (ASFA) odporúčajú terapeutickú leukaferézu u pacientov s AML s počtom leukocytov nad $100 \times 10^9/l$ (sila odporúčania 1B) a u pacientov s ALL a leukocytmi nad $400 \times 10^9/l$ (sila odporúčania 2C) (6). U pacientov s prejavmi leukostázy sa odporúča bez ohľadu na počet leukocytov. Pri APL (FAB-M3) sa leukaferéza neodporúča, vzhľadom k zvýšenému riziku koagulopatií a krvácania (1). Viaceré štúdie preukázali signifikantne nižšie riziko včasnej mortality (do dňa 21) u pacientov s AML s použitím leukaferézy, avšak nepotvrdili žiadny prínos pre dlhodobé prežívanie (3, 6). Medzi komplikácie leukaferézy patria riziká spojené so zavádzaním centrálného venózneho katétra, hypokalciémia indukovaná citrátom, alergické reakcie spojené s podávaním plazmy (v takom prípade sa musí používať albumín alebo kryštaloidy ako výmenná tekutina), riziko prenosných vírusových ochorení. Ďalšou, všeobecne odporúčanou terapiou na zníženie počtu leukocytov, je **podávanie hydroxyurey** – samostatne, alebo v kombinácii s leukaferézou. Podáva sa v dávke 50 – 60 mg/kg/deň, rozdelené do 3 – 4 dávok, do poklesu leukocytov na $10 - 20 \times 10^9/l$ (2).

Súčasťou každej cytoredukčnej terapie musí byť prevencia syndrómu nádorového rozpadu – **hydratácia, alkalizácia moča (bikarbonát), allopurinol**, prípadne **rasburikáza** (rekombinantná urátová oxidáza). Rasburikáza konvertuje kyselinu močovou na allantoin, ktorý je 5 – 10-krát rozpustnejší ako kyselina močová, a preto je rýchlejšie vylučovaný obličkami.

Onkológia (Bratisl.), 2012; roč. 7 (1): 14–18

Pred cytoredukciou sa vyžaduje opatrnosť pri podávaní transfúzií erytrocytov, ktoré môžu zhoršiť hyperviskozitu pri leukostáze.

Leukopénia a neutropénia

Leukopénia a neutropénia je hematologická emergenciu predovšetkým v kombinácii s febrilným stavom a/alebo infekciou. Tejto problematike je v tomto čísle časopisu Onkológia venovaný samostatný článok.

Náhle vzniknutá anémia

Príčinou náhle vzniknutej anémie je akútne krvácanie alebo hemolýza. Problematika akútneho krvácania je priblížená v nasledujúcej samostatnej časti. U pacientov s podozrením na hemolytickú anémiu (HA) je potrebné najskôr overiť prítomnosť hemolýzy – zvýšené LDH, hyperbilirubinémia (nekonjugovaný bilirubín), znížený haptoglobín, retikulocytóza. Pri intravaskulárne prebiehajúcej hemolýze (napr. akútna potransfúzna hemolytická anémia) je tiež prítomný voľný hemoglobín v plazme a v moči.

Ďalší manažment pacienta s hemolytickou anémiou sa odvíja od jej príčiny. Ak je príčina imunitne podmienená, je pozitívny priamy antiglobulínový (Coombsov) test, ako je to v prípade autoimúnnej hemolytickej anémie (AIHA), liekmi navodenej HA (tvorba autoprotilátok deštruujujúcich erytrocyty po väzbe lieku na povrch

erytrocytu), alebo akútnej hemolytickej po-transfúznej reakcie (izoimunitne podmienená). Neimunitne podmienená hemolytická anémia môže súvisieť s mechanickou disrupciou erytrocytov intravaskulárne (mikroangiopatická hemolytická anémia) alebo s ich lýzou (malária).

Autoimúna hemolytická anémia (AIHA)

je zriedkavé ochorenie, u onkologických pacientov môže vzniknúť sekundárne pri lymfoproliferatívnych ochoreniach (CLL, lymfómy) alebo v následnosti na akútnu infekciu (*Mycoplasma pneumoniae*, EBV). Spôsobujú ju tiež niektoré lieky. Primárna (idiopatická) forma je menej častá (8). Terapia AIHA závisí od typu autoprotilátky, ktorá ju vyvolala. Rovnako podstatné je, či ide o primárnu alebo sekundárnu formu. Pri sekundárnej etiológii je dôležitá liečba základného ochorenia. WAIHA (warm antibody AIHA) je spôsobená tepelnými protilátkami proti IgG a IgG +/- C3d na povrchu erytrocytov. Pacienti s WAIHA reagujú dobre na podávanie kortikosteroidov, veľa z nich ostáva steroid-dependentných, často je potrebná druholíniová terapia (8). V súčasnosti je za najefektívnejšiu druholíniovú terapiu považovaná splenektómia, druhou možnosťou je monoklonová protilátka anti-CD20 (rituximab) (8). Dlhodobá efektivita a riziká sú pri oboch uvedených možnostiach stále otáznе. Pri CAIHA (cold antibody AIHA) sú prítomné chladové protilátky proti C3d na povrchu erytrocytov. Primárna CAIHA tiež dobre odpovedá na liečbu rituximabom, ale je rezistentná na kortikosteroidy a splenektómiu (8).

Akútne krvácanie

Akútne krvácanie u pacientov s malignitou môže mať lokálne príčiny, alebo súvisí s poruchami plazmatickej koagulácie, poruchami počtu a funkcie trombocytov a vaskulárnymi abnormalitami (9, 10). Príčina môže byť aj kombinovaná. Trombocytopenia ako príčina krvácania bude spomenutá neskôr samostatne, rovnako aj diseminovaná intravaskulárna koagulácia.

Poruchy plazmatickej koagulácie najčastejšie súvisia so zníženou syntetickou schopnosťou pečene, antikoagulačnou liečbou alebo s diseminovanou intravaskulárnou koaguláciou. Manažment krvácajúceho pacienta závisí od závažnosti krvácania a od jeho príčiny. Základom liečby musí byť liečba vyvolávajúcej príčiny. Pri prejavoch hemoragického šoku a hypovolémie je nutná súčasná hemodynamická podpora.

Pri súčasnej trombocytopenii podávame **trombocytové koncentráty**, pokiaľ nie sú kontraindikované. Podanie trombocytových koncentrátov je indikované pri krvácaní a poklese trombocytov pod 20 – 50 x 10⁹/l (11).

Tabuľka 1. Najčastejšie príčiny trombocytopenie u onkologických pacientov

| Príčina trombocytopenie | Patofyziologický mechanizmus | Špecifická liečba |
|--|---|---------------------------------|
| Pseudotrombocytopenia | | |
| laboratórna chyba | vyzrážanie trombocytov v skúmavke po odbere | |
| Zvýšená konzumpcia a deštrukcia trombocytov | | |
| DIC | intravaskulárna tvorba fibrínových depozitov, konzumpcia Tr | liečba zákl. ochorenia |
| HIT typ 2 | deštrukcia Tr protilátkami proti heparínu po väzbe heparínu na Tr | stop heparín, iné antikoagulans |
| ITP | autoprotilátky proti Tr, napr. po prekonaní infekcie | steroidy, IVIG, imunosupresíva |
| Distribučná trombocytopenia | | |
| splenomegália | sekvestrácia Tr v slezine, nie v cirkulácii | podporná liečba, splenektómia |
| Znížená produkcia trombocytov | | |
| infiltrácia kostnej drene | | liečba základného ochorenia |
| myelotoxicita | navodená liekmi, chemoterapiou | stop agens, podporná liečba |
| Vysvetlivky: Tr – trombocyty, DIC – diseminovaná intravaskulárna koagulácia, HIT – heparínom-indukovaná trombocytopenia, ITP – imunitná trombocytopenická purpura, IVIG – i. v. imunoglobulíny | | |

Pacientom s koagulopatiou (napr. pri chorobách pečene, DIC, deficite vitamínu K pri malabsorpcii, pri antikoagulačnej liečbe) podávame **čerstvú mrazenú plazmu, protrombínový komplex, antitrombín III** alebo **koncentrát fibrinogénu** (11). Aj pretrvávajúce krvácanie môže vyvolať deficit koagulačných faktorov pri ich masívnej konzumpcii.

Pri krvácaní vyvolanom predávkovaním perorálnymi antikoagulantami (warfarín), sa podáva **vitamín K** v pomalej intravenózne in-fúzii, spolu s koncentrátom protrombínového komplexu (fII, VII, IX, X), ak nie je dostupný, podáva sa čerstvá mrazená plazma (10, 11).

Antifibrinolytiká sa odporúčajú pri liečbe krvácania súvisiaceho s traumou – tranexámová kyselina, epsilon-aminokaprónová kyselina, aprotinín. Nepodávajú sa pri krvácaní z horných močových ciest (10, 11).

Etamsylát má účinok na kapilárne krvácanie, predpokladá sa ovplyvnenie adhézie trombocytov na kapilárnu stenu.

Krvácanie môže byť tiež kontrolované **lokálnymi intervenciami**, pokiaľ je známy zdroj krvácania. V závislosti od lokalizácie sa používajú vazokonstrikčne pôsobiace látky, tepelná alebo laserová koagulácia, artériová embolizácia alebo zriedkavo aj chirurgický zákrok (9). Tamponády sú dočasným riešením pri epistaxe a pri masívnom vaginálnom a rektálnom krvácaní (11). Endoskopia je diagnostickým a často aj terapeutickým postupom pri krvácaní z horného a dolného GIT, bronchov a pri hemoragickej cystitíde (11). **Externá rádioterapia** môže byť použitá za hemostatickým účelom pri hemoptýze, vaginálnom a rektálnom krvácaní a pri hemoragickej cystitíde – úspešnosť sa udáva medzi 60 – 85 % (9, 11).

Trombocytopenia

Trombocytopenia predstavuje akútny stav najmä v prípade krvácania. Krvácanie pri trombocytopenii sa líši od krvácania pri poruche plazmatickej koagulácie – ide o slizničné a kožné krvácanie, po poranení býva okamžité a silné. Pacienti s trombocytopeniou sú ohrození krvácaním pri invazívnych zákrokoch a chirurgických výkonoch pri počte trombocytov pod 50 x 10⁹/l, spontánne krvácanie sa vyskytuje pri trombocytopenii pod 20 x 10⁹/l, podľa niektorých zdrojov pod 10 x 10⁹/l (13, 14). Intracerebrálna hemorágia je zriedkavá, je však najčastejšou príčinou smrti pri trombocytopenii.

Manažment krvácajúceho pacienta s trombocytopeniou sa líši v závislosti od príčiny trombocytopenie (tabuľka 1). Zistenie príčiny je dôležité najmä v prípade neočakávanej a rýchlo progredujúcej trombocytopenie (v priebehu 1 – 2 dní). Je nutné čo najskôr identifikovať tú skupinu pacientov, ktorí v závislosti od etiológie vyžadujú špecifickú liečbu (napr. podávanie kortikosteroidov u pacientov s ITP) – tabuľka 1.

Podporná liečba je najmä substitučná, podávajú sa terapeutické a profylaktické transfúzie trombocytov (tabuľka 2) (12, 14, 15). Podávanie trombocytov nie je indikované, s výnimkou život ohrozujúceho krvácania, pri trombotickej trombocytopenickej purpore, heparínom indukovanej trombocytopenii, autoimunitnej trombocytopenii, chronickej DIC, potransfúznej purpore (15). U niektorých pacientov je nutné použiť špeciálne prípravky trombocytov – **HLA-kompatibilné** v prípade refrakterity na trombocyty, **ožiarené preparáty** (20 – 25 Gy) sa použí-

Tabuľka 2. Prehľad súčasných odporúčaní pre terapeutické a profylaktické podávanie trombocytov

| Profylaktické podávanie trombocytov | |
|-------------------------------------|---|
| pod $10 \times 10^9/l$ | klinicky stabilní pacienti * |
| pod $20 \times 10^9/l$ | klinicky nestabilní pacienti, pacienti počas aktívnej liečby karcinómu močového mechúra a nekrotických tumorov |
| Terapeutické podávanie trombocytov | |
| bez ohľadu na počet trombocytov | pacienti s aktívnym krvácaním a poruchou funkcie trombocytov – primárnou a sekundárnou, napr. pri užívaní antitrombotík |
| pod $100 \times 10^9/l$ | pred neurochirurgickými zákrokmi a invazívnymi procedúrami s vysokým rizikom krvácania (napr. lumbálna punkcia) |
| pod $50 \times 10^9/l$ | pred urgentnými veľkými chirurgickými zákrokmi a invazívnymi procedúrami s vysokým rizikom krvácania (napr. biopsia mäkkých tkanív) |
| pod $20 \times 10^9/l$ | pred malými chirurgickými zákrokmi a invazívnymi procedúrami s nízkym rizikom krvácania (napr. bronchoskopia, endoskopia) |

* neprítomnosť niektorého z nasledovných stavov: febrilita nad $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$, sepsa, invazívna aspergilóza, terapia amfotericínom B, poruchy plazmatickej koagulácie, bolesti hlavy, porucha vedomia, neurologický deficit, poruchy videnia, nedávne drobné krvácanie, náhly a rýchly pokles trombocytov, leukocytóza nad 75 tis.

vajú ako prevencia potransfúznej GvHD u ťažko imunokompromitovaných pacientov (15).

Plúcna embólia

Akútna plúcna embólia (PE) je medicínska emergencija. Ohrozuje pacientov pravostranným srdcovým zlyhaním, ktoré môže byť reverzibilné pri včasnej liečbe. Okamžitá liečba je väčšinou vysoko efektívna. Napriek tomu je plúcna embólia potenciálne fatálna diagnóza, a to najmä z dôvodu, že ju môžeme ľahko prehliadnuť.

Hlavné dôsledky PE sú hemodynamické – u 5 – 10 % je prítomná hypotenzia a šok, u 50 % pacientov bez prejavov šoku sú prítomné laboratórne prejavy pravostranného srdcového zlyhávania alebo poškodenia myokardu (16). Podľa klinického obrazu sa pacienti stratifikujú na 2 skupiny: 1. pacienti s vysokým (> 15 %) rizikom včasnej mortality („high-risk“) – s klinickými prejavmi šoku a hypotenzie, a 2. pacienti so stredným (3 – 15 %) a nízkym (< 1 %) rizikom mortality, ktorí z hľadiska ďalšieho diagnostického algoritmu

predstavujú spoločnú skupinu („non-high-risk“). Pacienti so stredným rizikom včasnej mortality majú laboratórne prejavy srdcového zlyhávania a/alebo poškodenia myokardu. U pacientov s nízkym rizikom nie sú prítomné žiadne z uvedených klinických a laboratórných prejavov.

Stratifikácia pacientov na „high-risk“ a „non-high-risk“ je dôležitá z hľadiska ďalšieho manažmentu pacientov. Diagnostický algoritmus aj liečba sa líši u týchto dvoch skupín pacientov (obrázok 1 a 2).

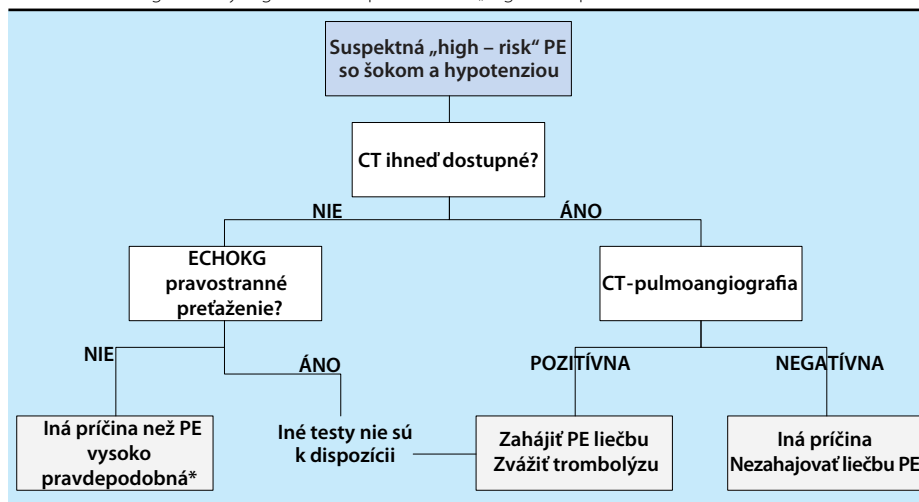
CT pulmoangiografia, najmä od zavedenia multidetektorovej počítačovej tomografie (MDCT), sa stala metódou voľby pre potvrdenie suspektnej PE v klinickej praxi. MDCT sú schopné vizualizovať trombus po segmentálnu (niektoré až po subsegmentálnu) úroveň pľúcnej vaskulatury, čo je pre bežnú prax postačujúce, nakoľko otázka potreby liečby subsegmentálnych trombov u pacientov bez dokázanej žilovej trombózy ostáva nejasná (16). Ak CT nie je ihneď dostupné, u pacientov v kritickom stave je indikované urgentné echokardiografické

vyšetrenie. Terapiou prvej voľby v „high-risk“ skupine je trombolýza (streptokináza, urokináza, rTPA), pokiaľ neexistuje absolútna kontraindikácia (16). Za absolútnu kontraindikáciu trombolýzy považujeme: 1. hemoragickú NCMP alebo NCMP nejasej etiológie kedykoľvek v minulosti, 2. ischemickú NCMP v posledných 6 mesiacoch, 3. poškodenie CNS alebo malignitu CNS, 4. krvácanie z GIT za posledný 1 mesiac, 5. aktívne krvácanie. Pri absolútnej kontraindikácii trombolýzy alebo pri jej zlyhaní je metódou voľby chirurgická embolektómia. Súčasťou terapie u pacientov s „high risk PE“ musí byť hemodynamická a ventilačná podpora. Kľúčovou v terapii je antikoagulačná liečba. U klinicky nestabilných pacientov sa ako iniciálna antikoagulačná liečba odporúča podávať nefrakcionovaný heparín, nízkomolekulové heparíny (LMWH) ani fondaparín nie sú odporúčané, pretože neboli klinicky testované u tejto skupiny pacientov (16, 19).

U suspektnej „non-high-risk PE“, t. j. bez klinických prejavov šoku a hypotenzie, je diagnosticko-terapeutický postup odlišný. Na základe skórovacích systémov klinickej pravdepodobnosti (napr. Wells, Geneva), sa pacienti zatriedia do dvoch (event. troch skupín) – s pravdepodobnou PE (vysoká pravdepodobnosť) a nepravdepodobnou PE (zahŕňa strednú a nízku pravdepodobnosť). Ďalší diagnostický postup je uvedený na obrázku 2 (16, 19).

Vyšetrovanie D-diméru u pacientov s vysoko pravdepodobnou PE nemá význam, nakoľko viaceré štúdie potvrdili nízku negatívnu prediktívnu hodnotu testu u tejto skupiny pacientov – napriek negatívite D-diméru bola potvrdená PE ďalšími vyšetrovacími metódami u 1 z 10 pacientov (10 %) v skupine s vysokou pravdepodobnosťou, kým v skupine s nízkou pravdepodobnosťou to bolo len v 1 % (16, 17).

Liečbou voľby u pacientov s akútnou „non-high-risk PE“ je antikoagulačná terapia LMWH alebo fondaparínom, s výnimkou pacientov s renálnou insuficienciou a vysokým rizikom krvácania, u ktorých sa preferuje použitie nefrakcionovaného heparínu z dôvodu krátkeho polčasu účinku, možnosti monitorovania hladín a možnosti použitia antidota (protamínsulfát) (16, 20). Zahájenie antikoagulačnej liečby je indikované u všetkých pacientov s potvrdenou PE a u pacientov s vysoko pravdepodobnou PE aj v čase ešte len prebiehajúceho diagnostického procesu (16). Meranie hladín anti-Xa sa odporúča len u pacientov s poruchou funkcie obličiek a v tehotenstve (16). Dĺžka antikoagulačnej terapie LMWH pri potvrdení PE by mala byť minimálne 3 – 6 mesiacov (16). Profylaxia LMWH by mala pokračovať doživotne, alebo minimálne do ukončenia aktívnej liečby malignity (20).

Obrázok 1. Diagnostický algoritmus u pacientov s „high-risk“ plúcnou embóliou

* U pacienta so šokom a hypotenziou, neprítomnosť známkov pravostranného srdcového preťaženia alebo dysfunkcie pravej komory prakticky vylučuje diagnózu PE.

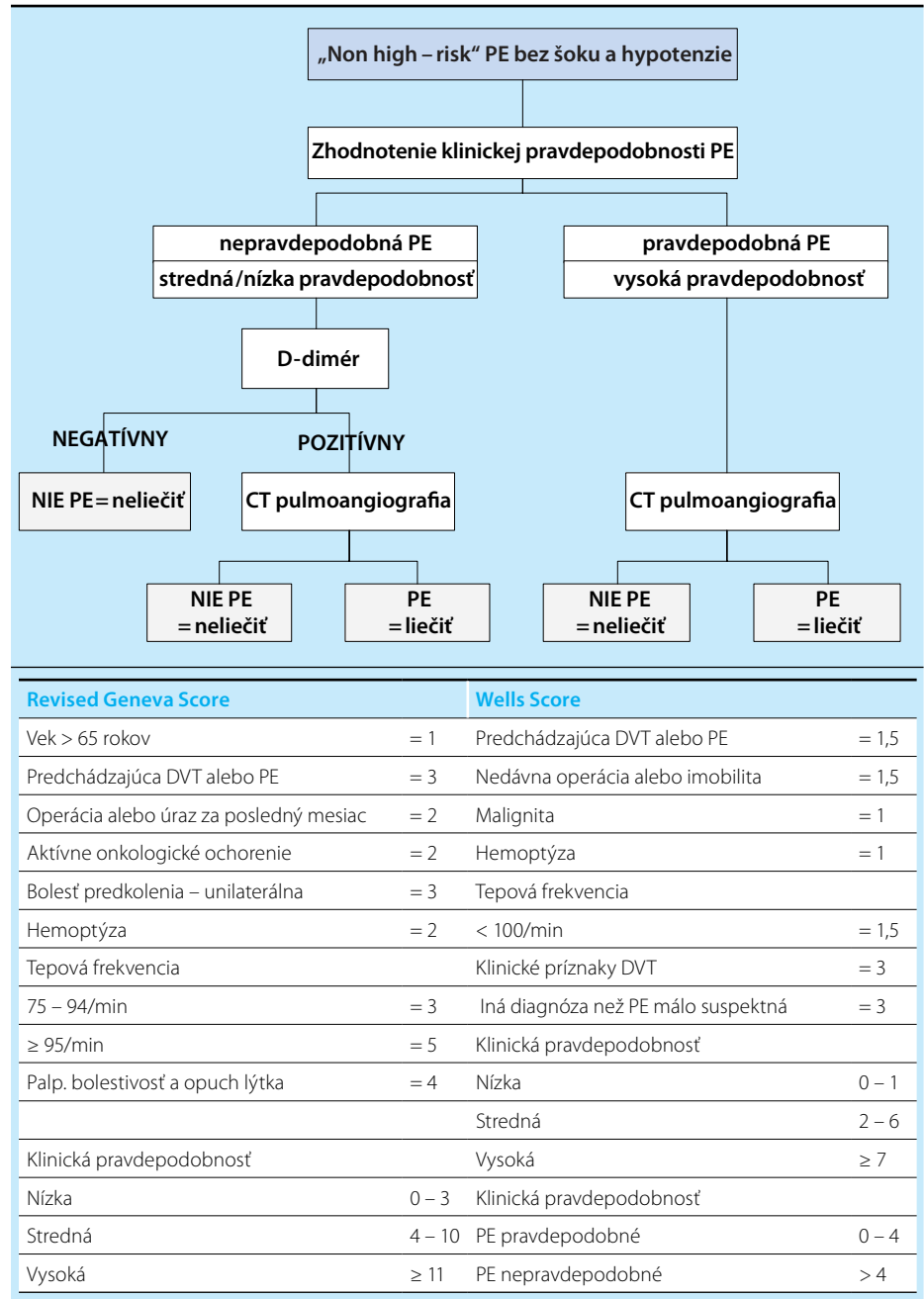
Diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC)

DIC vzniká sekundárne ako komplikácia mnohých ochorení – pri sepe, ťažkých infekciách, malignite (najmä akútne leukémie), závažných toxických a imunologických reakciách, keď dochádza k uvoľneniu prokoagulačných látok do cirkulácie a k masívnej systémovej intravaskulárnej aktivácii koagulácie. Následne prebiehajú v organizme 2 procesy súčasne – depozícia fibrínu s tvorbou trombov v mikrovaskulatúre a konzumpcia trombocytov a koagulačných faktorov, s klinickým obrazom orgánového zlyhávania (zlyhanie obličiek) a krvácania (spontánna tvorba hematómov, petéchie, GIT krvácanie, presakovanie chirurgických rán, intrakraniálne krvácanie). Na laboratórnej úrovni sa tieto procesy premietnu do abnormalít viacerých laboratórnych parametrov: trombocytopenia, zvýšené hodnoty degradačných produktov fibrínu a D-diméru, predĺžené APTT a predĺžený protrombínový čas, nízky fibrinogén (najlepšie koreluje so závažnosťou stavu), nízka plazmatická hladina koagulačných faktorov (FV, FVII), nízka plazmatická hladina inhibítorov koagulácie (antitrombín, proteín C), fragmentované erytrocyty v krvnom nátere.

Diagnóza DIC by mala byť postavená na klinickej suspekcii (prítomnosť ochorenia, ktoré býva asociované s DIC), doplnenej o pozitivitu relevantných laboratórnych testov. Najdôležitejšie sledované ukazovatele zoradené podľa dôležitosti sú: počet trombocytov, fibrín degradačné produkty alebo D-dimér, Quickov test, hladina fibrinogénu, pričom najpodstatnejšia je ich dynamika (napr. stabilizované hodnoty trombocytov svedčia o zastavení aktivácie trombinu, a naopak, postupný pokles trombocytov aj v rámci normy môže byť prejavom DIC, najmä ak koreluje so súčasťou eleváciou D-diméru a zmenami v koagulačných časoch).

Základom liečby DIC je liečba základného ochorenia. DIC často spontánne odznie pri adekvátnej liečbe (napr. po nasadení ATB pri sepe). Niekedy je potrebná podporná liečba, predovšetkým hemosubstitúcia. Hemosubstitučná liečba by nemala byť indikovaná na základe výsledkov laboratórnych testov, ale na základe klinického stavu. Je indikovaná hlavne u pacientov s aktívnym krvácaním, ďalej tiež u pacientov s vysokým rizikom krvácania (pred invazívnymi zákrokmi, pooperačne). Trombokonzentráty sú odporúčané pri aktívnom krvácaní a počte trombocytov pod $50 \times 10^9/l$ (21, 22). U pacientov bez prejavov krvácania sú kritériá pre profylaktické podávanie trombocytov identické ako u pacientov bez DIC (tabuľka 2). Krvácajúcim pacientom a pacientom pred invazív-

Obrázok 2. Diagnostický algoritmus u pacientov s „non-high-risk“ pľúcnou embóliou (súčasťou obrázka sú skórovacie systémy Wells a Geneva na zhodnotenie klinickej pravdepodobnosti PE)



nymi zákrokmi, ktorí majú predĺžený protrombínový čas a APTČ, podávame čerstvú mrazenú plazmu (ČMP) v iniciálnej dávke 15 ml/kg (21, 22). Ak nie je možné podať veľký objem plazmy (kardiálne komorbidity), je alternatívou protrombínový komplex, ktorý však neobsahuje všetky potrebné koagulačné faktory (napr. FV) (21). Nízke hodnoty fibrinogénu pri krvácaní korigujeme podaním fibrinogénu (21, 22). Podávanie antikoagulantov v liečbe pacientov s DIC je sporné. Žiadne randomizované kontrolované štúdie nepotvrdili prínos štandardnej liečby heparínom pre celkové prežívanie týchto pacientov (21, 22). V prípade zrejmych tromboembolických komplikácií alebo trombotického poškodenia orgánov je terapeutické podávanie heparínov indikované (9, 21, 22). Profylaktické podávanie he-

parínu sa odporúča u pacientov s vysokým rizikom tromboembolických komplikácií (21). Čo sa týka inhibítorov koagulácie, najnovšie odporúčania nepodporujú podávanie ľudského rekombinantného aktívneho proteínu C u pacientov s DIC a ťažkou sepsou, vzhľadom k zvýšenému riziku krvácania pri jeho používaní, neodporúča sa ani podávanie antitrombínu (21).

Potransfúzne reakcie

Akútne potransfúzne reakcie môžu vzniknúť do 24 hodín od podania transfúzie. Niektoré z nich (TRALI, akútna hemolytická potransfúzna reakcia pri ABO inkompatibilita) môžu mať fatálne dôsledky.

Pri prvých prejavoch akútnej transfúznej reakcie (zimnica, triaška, horúčka, urtika, dyspnoe)

je nutné okamžité zastavenie transfúzie a udržanie i. v. prístupu čistým fyziologickým roztokom. Ďalším krokom je kontrola vzorky a identifikácia príjemcu na vylúčenie ABO inkompatibility.

Nezávažné reakcie zahŕňajú **febrilnú non-hemolytickú transfúziu reakciu (FNHTR), miernu alergickú reakciu** – zväčša sa prejavujú len miernymi ťažkosťami (febrilita do 38,5 °C, urtika), ktoré neprogredujú po zastavení transfúzie. Vyvolávateľom pri FNHTR sú cytokíny uvoľňované počas skladovania prípravkov (hlavne po trombokoncentrátoch – uskladňujú sa pri 22 °C), nezávažné alergické reakcie vyvolávajú proteíny darcovskej plazmy. Postup v takomto prípade je symptomatický – antipyretiká, antihistaminiká. Po ústupe ťažkostí možno pokračovať v pomalejšej transfúzii po predchádzajúcej premedikácii.

Závažnejšie reakcie zahŕňajú akútnu hemolytickú potransfúziu reakciu pri ABO inkompatibilitě, hemolytickú reakciu pri extravaskulárnej hemolýze, závažnú alergickú až anafylaktickú reakciu, septickú reakciu pri transfúzii kontaminovanej baktériami.

Pri **suspektnej hemolytickej transfúznej reakcii** vykonávame laboratórne testy na vylúčenie hemolýzy – pri intravaskulárnej hemolýze je prítomný voľný Hb v plazme a moči, spotrebovaný (znížený) haptoglobín, zvýšený bilirubín, zvýšené LDH. Priamy antiglobulínový test je pozitívny. Okrem menej závažných prejavov (febrilita, triaška, prudká bolesť v krížoch, dušnosť, nauzea, tachykardia, hemoglobínúria), môže byť prítomná hypotenzia až šok, akútne renálne zlyhanie, poruchy koagulácie (DIC). Takmer vždy je spôsobená nedodržaním zásad transfúznej liečby, často končí fatálne. Liečba sa odvíja od druhu a závažnosti komplikácií. Prognóza závisí od stupňa poškodenia obličiek.

Hemolytickú reakciu môžu vyvolať aj protilátky príjemcu proti Rh a non-ABO darcovským antigénom. Nie vždy je možné tieto protilátky detekovať pri rutinnom skríningu protilátok (nízky titer protilátok), reexpozícia vyvolá zvýšenie ich produkcie. Tieto reakcie sú menej závažné, len zriedka vedú k renálnemu zlyhaniu, koagulopatii, smrti. Pri pozitívite protilátok je nutné pacientom podávať upravené krvné deriváty. **Závažná alergická až anafylaktická reakcia** sa môže prejavovať hypotenziou, bronchospazmom, laryngeálnym

edémom, erytémom pár minút po začatí transfúzie. Spôsobuje ju alergén v krvnom prípravku.

Septická reakcia je častejšia po trombocytových koncentrátoch, môže byť závažná, s hypotenziou a šokom. Na vylúčenie je nutné bakteriologické vyšetrenie konzervy, podľa kultivačného záchytu podávame širokospektrálne ATB.

Príčinou náhle vzniknutého dyspnoe/hypotenzie môže byť **TRALI (transfusion related acute lung injury)**, s typickým vznikom do 6 hodín po transfúzii krvných prípravkov obsahujúcich plazmu (obsahuje antileukocytárne protilátky proti leukocytom pacienta). Reakciou protilátok s leukocytmi sa aktivuje komplement, ktorý spôsobuje zvýšenú permeabilitu pľúcnej vaskulatury. Prejavuje sa náhle vzniknutým dyspnoe, tachypnoe, cyanózou, neproduktívnym kašľom, častá je hypotenzia zo straty cirkulujúceho objemu, febrilita nemusí byť prítomná. Na RTG pozorujeme bilaterálne nodulárne infiltráty, typické pre ARDS – tvar „netopierich krídel“. Potrebná je urgentná intenzivistická starostlivosť – umelá pľúcna ventilácia, oxygenoterapia, liečba je rovnaká ako pri ARDS inej príčiny. Diuretiká sa nepodávajú, efekt kortikosteroidov je nejasný (24). Na rozdiel od ARDS, u pacientov s TRALI dochádza k úprave stavu vrátane vymiznutia pľúcnych infiltrátov do 72 hodín od vzniku. Riziko úmrtia je 5 – 10 % (24). V rámci diferenciálnej diagnostiky je ťažké odlíšiť TRALI od kardiálnej dekompenzácie alebo nekardiogénneho pľúcneho edému.

Literatúra

- Blum W, Porcu P. Therapeutic Apheresis in Hyperleukocytosis and Hyperviscosity Syndrome. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2007; 33 (4): 350–354.
- Dohner H, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults. *Blood* 2010; 115(3): 465.
- Bug G, Anargyrou K, et al. Impact of leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Transfusion* 2007; 47: 1843.
- Majhail NS, Lichtin AE. Acute leukemia with a very high leukocyte count: Confronting a medical emergency. *Cleveland Clin J Medicine* 2004, 71 (8): 633–637.
- Rowe JM, Tallman MS. How I treat acute myeloid leukemia. *Blood* 2010; 116 (17): 3147–3156.
- Szczepiorkowski ZM, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice. *J Clin Apheresis* 2010; 25: 83–177.
- Drews RE. Critical issues in hematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients. *Clin Chest Med* 2003, 24: 607–622.

- Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010; 116 (11): 1831–1838.
- Zoer N, Ludwig H. Hematological emergencies. *Annals of Oncology* 2007, 18 (Supplement 1): i45–i48.
- Pereira J, Phan T. Management of Bleeding in Patients with Advanced Cancer. *The Oncologist* 2004, 9: 561–570.
- Firment J. Terapeutické postupy pri život ohrozujúcom krvácaní. 2007. Schválené výborom Slovenskej spoločnosti anesteziológie a intenzívnej medicíny a Odbornej pracovnej skupiny porúch hemostázy a trombózy Slovenského združenia pre hemostázu.
- Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the Intensive Care Unit Patient. *Hematology* 2010: 135–144.
- Rice TW, Wheeler AP. Coagulopathy in Critically Ill Patients, Part 1: Platelet Disorders, *Chest* 2009; 136: 1622–1630.
- Blajchman M, et al. New strategies for the optimal use of platelet transfusions. *Hematology* 2008: 198–204.
- Liunbruno G, et al. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 2009, 7: 132–150.
- European Society of Cardiology (ESC) Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2008, 29: 2276–2315, www.escardio.org/guidelines
- Gibson NS, Sohne M, et al. The importance of clinical probability assessment in interpreting a normal D-dimer in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 2008; 134: 789.
- Van Belle A, Büller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295: 172.
- Prandoni P. How I treat venous thromboembolism in patients with cancer. *Blood* 2005; 106: 4027–4033.
- Lyman GH, Khorana AA, et al. American society of clinical oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007, 25: 5490–5505.
- Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation; *British Journal of Haematology* 2009, 145: 24–33.
- Franchini M, Lippi G, Manzano F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis Journal* 2006, <http://www.thrombosisjournal.com/content/4/1/4>
- McClelland DBL (Editor). *Handbook of Transfusion Medicine*. TSO 2007: 59–66.
- Christopher D. Hillyer, Beth H. Shaz, James C. Zimring, Thomas C. Abshire. *Transfusion Medicine and Hemostasis: Clinical and Laboratory Aspects*. Elsevier, 2009: 331–334.
- Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood* 2009; 113: 3406–3417.
- Silliman CC, Ambruso DR and Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood*. 2005; 105: 2266–2273.
- Goodnough LT, Brecher ME et al. *Transfusion medicine*, NEJM 1999, Volume 340 Number 6: 438–444.

MUDr. Ludmila Kríštof

Oddelenie klinickej hematológie
a transfuziologickej NOÚ
Klenová 1, 833 01 Bratislava
ludmila.krifstof@nou.sk

Viac informácií na
www.solen.sk
v sekcii Kongresy
a semináre

Sympóziu praktickej neurológie
Neurológia PRE PRAX

13. – 14. apríl 2012, Hotel Partizán, Tále

6.
ročník