

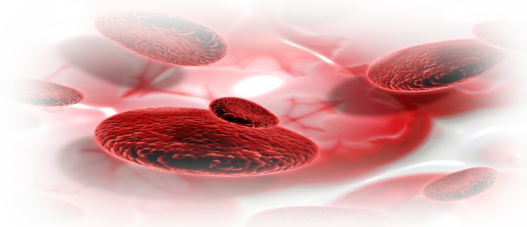


Pacient s trombotickou trombocytopenickou purpurou na Urgentním příjmu FN Ostrava

MUDr. Adéla Otáhalová Oddělení centrálního příjmu

MUDr. Šárka Blahutová Krevní centrum

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

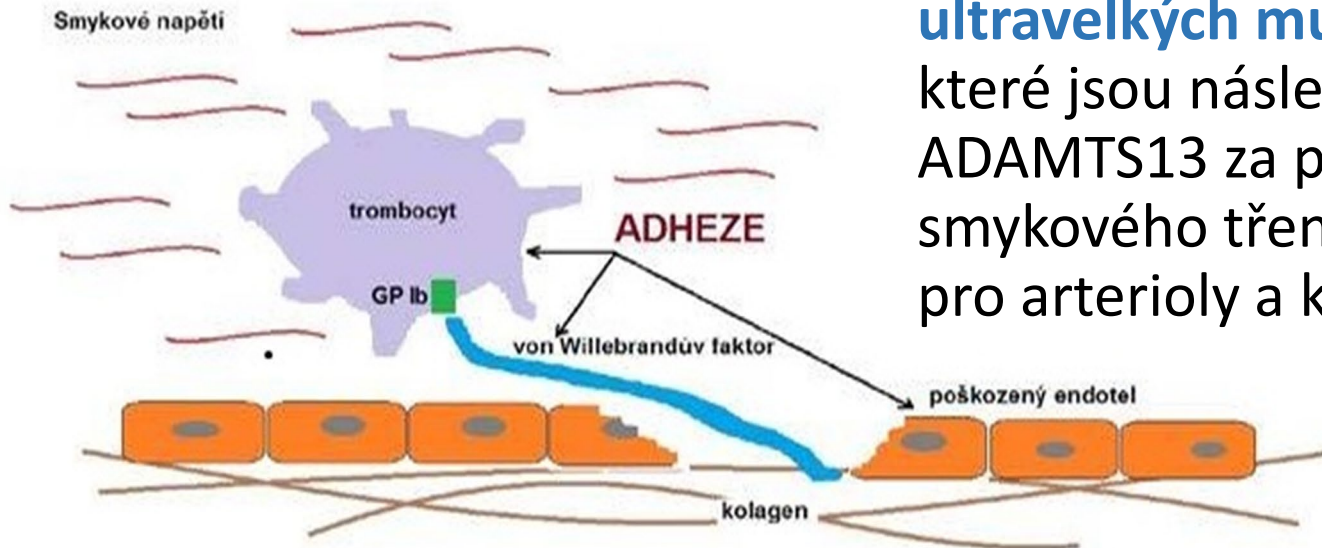


*První případ
byl popsán už v roce 1924
(syndrom Moschowitz)*

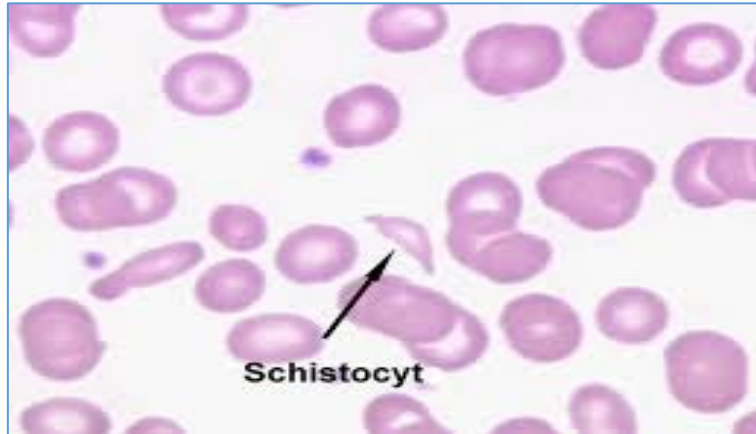
- trombotická mikroangiopatie (TMA)
- vede k multiorgánové dysfunkci způsobenou trombotizací a následnou ischemií v mikrocirkulaci
- příčinou je těžký deficit metaloproteinázy **ADAMTS13**

von Willebrandův faktor

- v případě ruptury cévní stěny mj. slouží jako **most** mezi subendoteliální tkání a trombocyty, které pak vytvářejí primární trombus
- uvolňován z endotelií ve formě **ultravelkých multimerů vWF**, které jsou následně štěpeny enzymem ADAMTS13 za podmínek vysokého smykového tření, typického pro arterioly a kapiláry



Enzym ADAMTS13



Destičkové tromby v malých cévách vytvářejí síť, o niž se mechanicky rozbíjejí erythrocyty, což vede k hemolytické anémii se zvýšeným počtem úlomků erythrocytů – schistocytů.

Při hlubokém deficitu ADAMTS13 se multimery UL vWF kumulují a nekontrolovaně na sebe váží krevní destičky



vznik **trombů** v mikrocirkulaci a k následné orgánové ischemii



spotřebování trombocytů, rozvoj střední až těžké konzumpční **trombocytopenie**
hemolýzy a ischemizace postižených orgánů

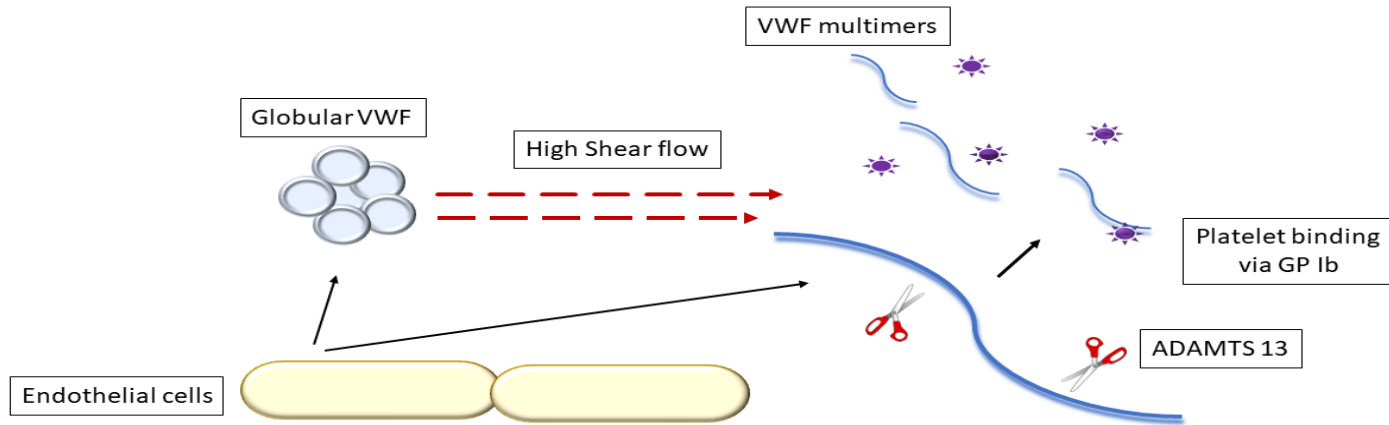


Figure 2a-Normal physiological scenario: VWF and ADAMTS 13 from Scully & Subhan, Blood reviews 2022

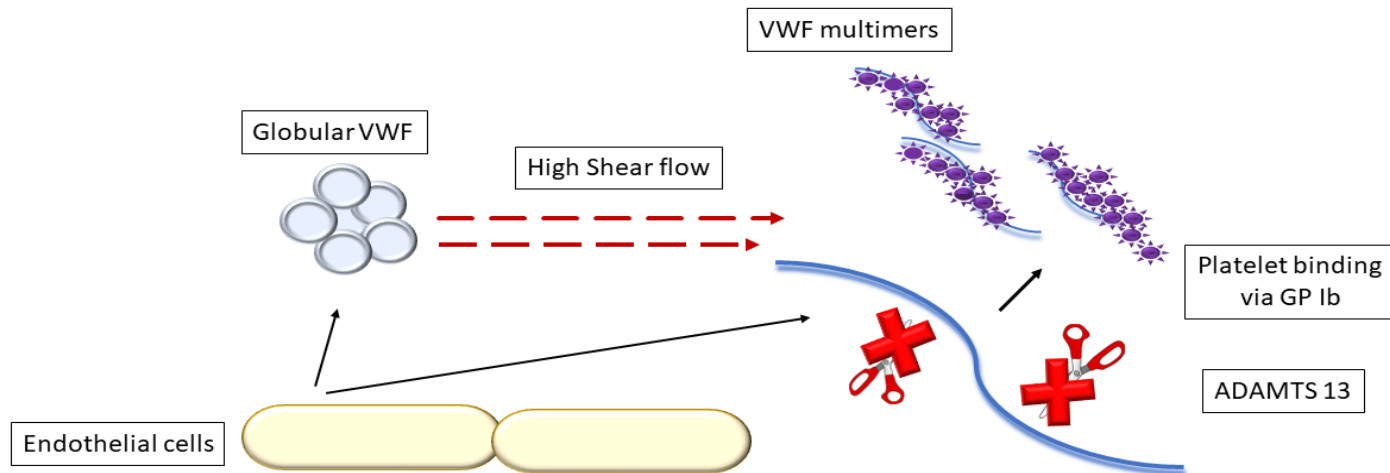
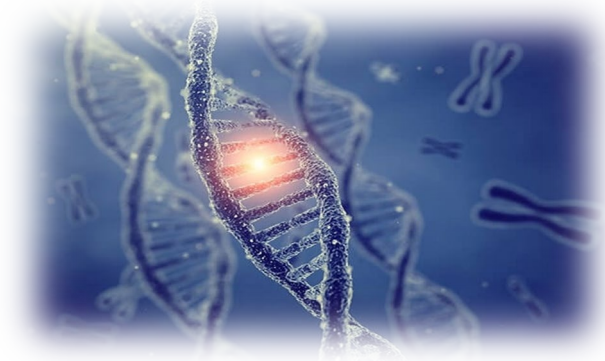


Figure 2b-Pathological scenario: Excess platelet binding to VWF, if ADAMTS 13 prevented from acting by IgG autoantibodies

Příčiny TTP

Vrozený deficit ADAMTS13

mutace v genu pro ADAMTS13



Získaný deficit ADAMTS13 (častější)

IgG protilátky, které enzym váží a blokují jeho aktivitu

primární vs. sekundární

v rámci jiného systémového onemocnění - autoimunitní onemocnění, nádory, infekce či poléková (např. ticlopidin, chinin, cyklosporin), event. v souvislosti s těhotenstvím a porodem

Roční incidence

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)
je vzácné onemocnění s roční incidencí 2-6 na milion



Klinický obraz TTP

variabilní, v závislosti na rozsahu a lokalizaci

mikroangiopatické ischemizace



Klinický obraz



**Hemoragická diatéza různé intenzity a rozsahu
(PETECHIE!)**

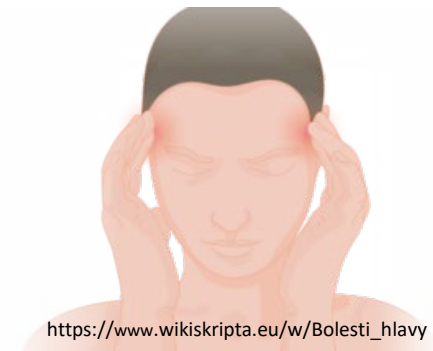
Klinický obraz

Neurologické abnormality

- bolest hlavy
- lehké poruchy chování
- motorické a senzorické deficity,
- epileptiformní stavy až po hluboké komatózní stavy

tranzitorní charakter

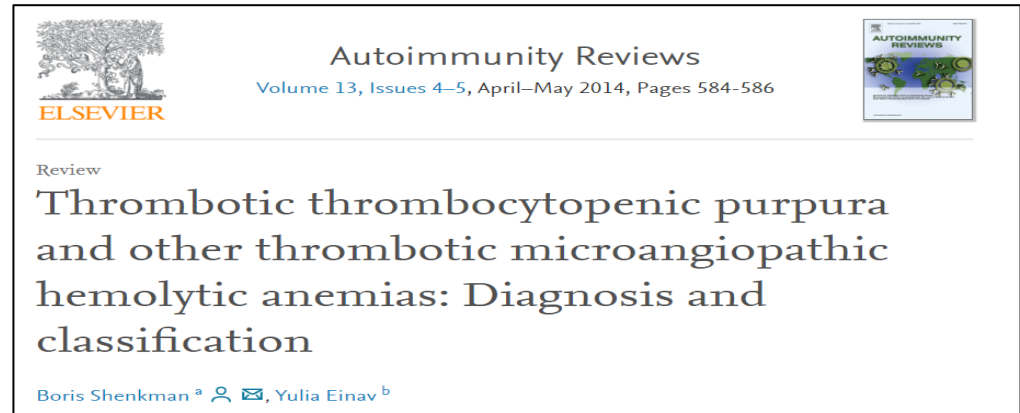
! díky včasné a správné terapii mohou být kompletně reverzibilní !



Klinický obraz

Nefrologické změny

- proteinurie
- mikroskopické hematurie
- azotemie
- těžká renální insuficience
někdy s potřebou dialýzy



Klinický obraz TTP

Laboratorní nález

- **Trombocytopenie**
- **Hemolytická anémie** se záchytem schistocytů
- **LDH** zvýšená (nejen z hemolýzy, ale i v důsledku tkáňové ischemie)
 - Základní koagulační nálezy - *APTT, PT, fibrinogen* - v normě nebo vykazují jen mírné odchylky.
 - *Imunohematologie: Přímý antiglobulinový test (COOMBS) negativní.*



Klinický obraz

Pentáda příznaků

- Hemoragická diatéza různé intenzity a rozsahu
- *Hemolytické anémie + konzumpční trombocytopenie*
- *Fluktuující neurologický nále*z
- *Teploty*
- *Poruchy renálních funkcí*



**jen menšina
nemocných !!!**

Klinický obraz



**Závažnost správné diagnostiky
a terapie TTP vyplývá ze skutečnosti,
že mortalita neléčených pacientů je 90%!**

Terapeutické možnosti TTP

- **Výměnné léčebné plazmaferézy** *Therapeutic Plasma Exchange, TPE*
 - separátorové odstranění plazmy a její následná náhrada plazmou/Octaplas LG s cílem **dodání ADAMTS13**
 - TPE 1x denně do normalizace počtu trombocytů, vymizení známek aktivní hemolýzy a ústupu neurologických příznaků

- **Aplikace plazmy/ Octaplas LG**

(v dávce 20-30 ml/kg) v rámci iniciační léčby **pouze jako přechodná léčebná eventualita do doby, kdy je možné zajistit provádění plazmaferéz**

FUTURO: Rekombinatní ADAMTS13 - v klinických studiích - v ČR nedostupný

- **Získaná TTP - Caplacizumab, Rituximab**
pro léčbu získané imunitně zprostředkované trombotické trombocytopenické purpury- iTTP





Plazma

Octaplas LG



IVLP transfuzní přípravek

HVLP krevní derivát

Od **jednoho** dárce

Směsná plazma od stovek dárců

Obsah koagulačních faktorů a inhibitorů krevního srážení **není přesně definován**

Obsah koagulačních faktorů a inhibitorů krevního srážení v **garantovaném množství**

NAT testování nepovinné
(HIV, HBV, HCV)

NAT testování: HIV, HBV, HCV, HAV, HEV, ParvoB19

Patogenní inaktivace TP v ČR nepovinná

Patogenní inaktivace solvent/detergent standardně

Vyšší buněčná příměs

Velmi **nízká buněčná příměs**

ABO kompatibilita

ABO kompatibilní

220 - 300 ml

200 ml

**nižší riziko alergie, TRALI,
HLA aloimunizace**

Kazuistika

- 19.8.2022 v 9,00 hod avizován na UP FNO 37-letý muž z Chirurgického odd. nem. Třinec, kde vyšetřen pro cca 24 hodin trvající bolesti břicha, zprvu v epigastriu, poté se přestěhovala do pravého hypochondria a beder, subfebrilie
- v laboratoři: pokles **trombocytů na $8 \times 10^9/l$** , elevace **CRP 145 mg/l**
- anamnéza: dispenzarizace na Ambulanci Krevního centra FN Ostrava s dg. vrozené formy Trombotické trombocytopenické purpury (vTTP)
- **Příznaky NPB - ataka vTTP? Jiná etiologie?**
- ✓ **domluven překlad do FN Ostrava k další diagnostice a návrhu terapie**



Ještě před přijetím na UP FNO nás
kontaktuje ošetřující hematolog
Krevního centra FNO.

Příjem na UP FNO

Objektivní nález při přijetí:

A - volné

B - dýchání alveoární bez vedlejších fenoménů

C - oběhově plně stabilní

D - bez neurologického deficitu, normoglykémie

E - **drobné petechie** obou bérců, TT 36,8, poslední jídlo 18.8, lačný

Status localis: břicho bolestivé v P hypogastriu, nález aperitoneální, peristaltika normokinetická.



Laboratorní nález 19.8.2022

- **PLT $5 \times 10^9/l$!**
- **Schistocyty 0,013**

Třídy / metody	Meze posledního výsledku	19.08.22 11:30 ULM
Krevní obraz		
Leukocyty	[4,00 ... 10,...	11,88
Neutrofilny_analyzátor	[45 ... 70]	81,6
Lymfocyty_analyzátor	[20 ... 45]	7,7
Monocyty_analyzátor	[2 ... 12]	10,3
Eozinofily_analyzátor	[0 ... 5]	0,1
Bazofily_analyzátor	[0 ... 2]	0,3
Neutrofilny-absolutní počet	[2,00 ... 7,00]	9,71
Lymfocyty-absolutní počet	[0,80 ... 4,00]	0,91
Monocyty-absolutní počet	[0,08 ... 1,20]	1,22
Eozinofily_absolutní počet	[0,00 ... 0,50]	0,01
Bazofily_absolutní počet	[0,00 ... 0,20]	0,03
Erytrocyty	[4,0 ... 5,8]	4,9
Hemoglobin	[135 ... 175]	157
Hematokrit	[0,400 ... 0,...	0,433
MCV	[82 ... 98]	89
MCH	[28 ... 34]	
MCHC	[320 ... 360]	
RDW	[10 ... 15,2]	
Trombocyty	[150 ... 400]	5
Trombocyty_mikroskopicky		Viz. Text komentář
MPV	[7,8 ... 12,8]	
Retikulocyty	[0,5 ... 2,5]	2,20
Retikulocyty_absolutní počet	[0,025 ... 0,...	0,109
RI_index	[1,0 ... 2,0]	2,1
Hemoglobin v RET	[28,0 ... 35,0]	
Nezralá frakce RET	[2,1 ... 13,8]	8,3
Komentář KO_DIF analyzátor		text
Komentář KO		
Hemoglobin v RET	[32,1 ... 38,8]	35,3
MCH	[28 ... 34]	32
MCHC	[320 ... 360]	363
RDW	[10,0 ... 15,2]	13,2
Diferenciál mikroskopicky		
Neutrofilní segment_mikr.	[47 ... 70]	
Neutrofilní tyče_mikr.	[0 ... 4]	
Lymfocyty_mikr.	[20 ... 45]	
Monocyty_mikr.	[2 ... 10]	
Eozinofily_mikr.	[0 ... 5]	
Bazofily_mikr.	[0 ... 1]	
Metamyelocyty	[0 ... 0]	
Myelocyty	[0 ... 0]	
Promyelocyty	[0 ... 0]	
Plazmatické buňky	[0 ... 0]	
Normoblasty_mikr.	[0 ... 0]	
Schistocyty	[0,000 ... 0,...	0,013

Laboratorní nález 19.8.2022

- známky hemolýzy
- elevace zánětlivých parametrů
- hepatopatie

Třídy / metody	posledního výsledku	11:30 ULM
Renální funkce		
Urea_S/P	[3,2 ... 8,1]	6,4
Kreatinin_S/P	[60 ... 105]	111
eGF z kreatininu_Q	[1,00 ... 2,35]	1,23
Kyselina močová_S/P	[230 ... 480]	
Jaterní funkce		
ALT_S/P	[0,17 ... 1,13]	5,89
AST_S/P	[0,25 ... 0,75]	2,49
GGT_S/P	[0,17 ... 1,67]	5,95
ALP_S/P	[0,58 ... 1,75]	2,49
LDH_S/P	[1,75 ... 3,42]	26,21
CK_S/P	[0,77 ... 2,85]	
Bilirubin celkový_S/P	[5,0 ... 25,0]	90,0
Pankreatické enzymy		
AMS_S/P	[0,15 ... 1,97]	0,75
Lipáza_S/P	[0,20 ... 0,88]	0,72
Diabetes mellitus		
Glukóza_S/P	[3,60 ... 5,59]	
Lipidový profil		
Cholesterol_S/P	[2,90 ... 5,00]	
HDL-cholesterol_S/P	[1,00 ... 2,10]	
non-HDL cholesterol_Q	[0,00 ... 3,80]	
LDL-cholesterol_S/P	[1,20 ... 3,00]	
Triacylglyceroly_S/P	[0,45 ... 1,70]	
Apolipoprotein A1_S	[1,10 ... 2,05]	
Apolipoprotein B_S	[0,55 ... 1,40]	
Lipoprotein a S	[0,020 ... 0,...	
Markery zánětu		
C reaktivní protein_S/P	[0,0 ... 10,0]	159,4
Specifické proteiny		
Albumin_S/P	[35 ... 52]	
Haptoglobin_S/P	[0,30 ... 2,00]	0,08
Hemopexin_S/P	[0,50 ... 1,15]	0,55

Další diagnostika

CT břicha + pánve 19.8.2022

limitováno nemožností podání kontrastní látky

Ré: Znamky akutní apendicitidy retrocékálně uloženého appendixu.

appendix je uložen retrocékálně,
má širší stěnu - cca do 10 mm, délky 7,5 cm
s prosáknutím v okolí
a s patrnými několika drobnými LU
vel. do 8 mm.



???

Indikace k akutní laparoskopické appendektomii ???



Předoperační příprava ??



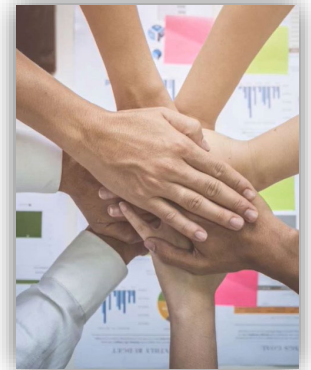
Trombocytopenie! vTTP!

Podání trombokoncentrátu ??? – kontraindikováno !!?

Multioborový konsenzus D0 - 19.8.2022

lékařů Krevního centra, Kliniky hematoonkologie a Chirurgické kliniky FNO a Urgentního příjmu

1. 19.8. apendektomie kontraindikována pro vysoké riziko krvácení a zároveň vysoké riziko trombotických komplikací v souvislosti s případnou aplikací trombokoncentrátu a vTTP
2. hospitalizace JIP Kliniky hematoonkologie, ATB, analgetika
3. provedení výměnných léčebných plazmaferéz s cílem úpravy PLT s následnou apendektomií (do částečné úpravy PLT)



Další průběh

19.8.2022 na JIP KHO zahájeny
výměnné léčebné plazmaferézy
- výměna 1,5 TPV (Total Plasma Volume)



+
zavedena empirická ATB terapie Piperacilin/tazobactam +
metronidazol

+
analgetika

+
denní kontrola chirurgem



*Na terapii klinicky i laboratorně zlepšen se zmírněním bolesti,
poklesem zánětlivé aktivity, plazmaferéza naposledy 22.8.22.*

Třídy / metody	Meze posledního výsledku	23.08.22 06:00 ULM	23.08.22 00:00 ZU	22.08.22 11:00 ULM	22.08.22 05:00 ULM	21.08.22 11:40 ULM	21.08.22 05:00 ULM	20.08.22 12:40 ULM	20.08.22 05:00 ULM	19.08.22 18:14 ULM
KOMCMV										
anti-EBV/VCA IgG_S	[0,00 ... 0,69]									
anti-EBV/VCA IgM_S	[0,00 ... 0,59]									
anti-EBV VCA IgG avidita_Q	[40 ... 60]									
anti-EBV/EBNA IgG_S	[0,00 ... 0,99]									
KOMEBV										
☒ Krevní obraz										
Leukocyty	[4,00 ... 10,...	7,03			6,33		6,90		9,01	
Neutrofily_analýzátor	[45 ... 70]									
Lymfocyty_analýzátor	[20 ... 45]									
Monocyty_analýzátor	[2 ... 12]									
Eozinofily_analýzátor	[0 ... 5]									
Bazofily_analýzátor	[0 ... 2]									
Neutrofily-absolutní počet	[2,00 ... 7,00]									
Lymfocyty-absolutní počet	[0,80 ... 4,00]									
Monocyty-absolutní počet	[0,08 ... 1,20]									
Eozinofily_absolutní počet	[0,00 ... 0,50]									
Bazofily_absolutní počet	[0,00 ... 0,20]									
Erytrocyty	[4,0 ... 5,8]	4,1		4,3	4,1	4,3	3,7	3,9	4,3	5,0
Hemoglobin	[135 ... 175]	132		136	129	141	122	126	137	160
Hematokrit	[0,400 ... 0,...	0,381		0,389	0,367	0,397	0,342	0,346	0,383	0,443
MCV	[82 ... 98]	94		91	91	92	92	89	89	88
MCH	[28 ... 34]									
MCHC	[320 ... 360]									
RDW	[10 ... 15,2]									
Trombocyty	[150 ... 400]	165		104	110	70	44	15	9	5
Trombocyty mikroskopicky										

Úterý

Pondělí

Neděle

Sobota

Pátek

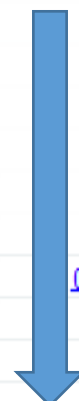


4. TPE

3. TPE

2. TPE

1. TPE



3,7	3,9	4,3	5,0
122	126	137	160
0,342	0,346	0,383	0,443
92	89	89	88



Vývoj laboratoře

CAVE: falešná negativita CRP!

Třídy / metody	Meze posledního výsledku	23.08.22 06:00 ULM	23.08.22 00:00 ZU	22.08.22 11:00 ULM	22.08.22 05:00 ULM	21.08.22 11:40 ULM	21.08.22 05:00 ULM	20.08.22 12:40 ULM	20.08.22 05:00 ULM	19.08.22 18:14 ULM	19.08.22 11:47 ULM	19.08.22 11:35 ULM	19.08.22 11:30 ULM
HCO3 akt._Ba									nedodáno				
BE ECT_Ba									nedodáno				
SO2_Ba									nedodáno				
Renální funkce													
Urea_S/P	[3,2 ... 8,1]	2,2		3,1	2,5	3,7	3,2	6,3	6,8	9,8			6,4
Kreatinin_S/P	[60 ... 105]	73		65	72	67	71	86	81	101			111
eGF z kreatininu_Q	[1,00 ... 2,35]	1,89		1,98	1,90	1,96	1,91	1,67	1,79	1,37			1,23
Kyselina močová_S/P	[230 ... 480]	252											
Jaterní funkce													
ALT_S/P	[0,17 ... 1,13]				7,36								5,89
AST_S/P	[0,25 ... 0,75]				7,03								2,49
GGT_S/P	[0,17 ... 1,67]				3,05								5,95
ALP_S/P	[0,58 ... 1,75]				1,45								2,49
LDH_S/P	[1,75 ... 3,42]	5,47			6,51		5,55		6,31				26,21
CK_S/P	[0,77 ... 2,85]												
Bilirubin celkový_S/P	[5,0 ... 25,0]				11,1		14,4		34,4				90,0
Pankreatické enzymy													
AMS_S/P	[0,15 ... 1,97]												0,75
Lipáza_S/P	[0,20 ... 0,88]												0,72
Diabetes mellitus													
Glukóza_S/P	[3,60 ... 5,59]	4,85		5,48	5,07	5,85	5,77	6,63	4,90	7,68			
Lipidový profil													
Cholesterol_S/P	[2,90 ... 5,00]	2,45											
HDL-cholesterol_S/P	[1,00 ... 2,10]	0,59											
non-HDL cholesterol_Q	[0,00 ... 3,80]	1,86											
LDL-cholesterol_S/P	[1,20 ... 3,00]	0,99											
Triacylglyceroly_S/P	[0,45 ... 1,70]	2,34											
Apolipoprotein A1_S	[1,10 ... 2,05]												
Apolipoprotein B_S	[0,55 ... 1,13]												
Lipoprotein a_S	[0,020 ... 0,...												
Markery zánětu													
C reaktivní protein_S/P	[0,0 ... 10,0]	6,8			15,6		37,3		113,3				159,4

Další průběh – vývoj klinického nálezu

- afebrilní, bez alterace celkového stavu, kůže bez krvácivých projevů, bez tachykardie, eupnoe, břicho v niveau, palpačně nebolestivé, bez známek peritoneální iritace, peristaltika normokinetická

22.8.22 – UZ břicha

Ré: **UZ zánětlivé známky appendixu.**
Bez ohraničené tekutinové kolekce v okolí, bez volné tekutiny v dutině břišní.



Operace 23.8.2022

Appendectomy et biopsia hepatis laparoscopica

Nález laterocekálně v infiltrátu uloženého flegmonózně změněného appendixu, při dokončování apendektomie se apendix trhá na 3 díly - uložen do endopouche.



Po výkonu



- Substituce Octaplas LG co 6 hod do 24.8.2022.
- Postupně zatěžován stravou, bez nových potíží, trombocyty dále na vzestupu.
- **Dimise** z JIP Kliniky hematoonkologii FN Ostrava 27.8.22 afebrilní, bez krvácivých projevů, na plném perorálním příjmu stravy a tekutin.
- Předán do péče Ambulance Krevního centra FN Ostrava.

muž, *1986 – rok 2023 je 28. rok léčby vTTP ve FNO!

**Kolik litrů plazmy či Octaplasu bylo pacientovi aplikováno
1996-2022?**

A > 200 litrů

B > 300 litrů

C > 500 litrů

D > 700 litrů

muž, *1986 – rok 2023 je 28. rok léčby vTTP ve FNO!

**Kolik litrů plazmy či Octaplasu bylo pacientovi aplikováno
1996-2022?**

A > 200 litrů

B > 300 litrů

C > 500 litrů

D > 700 litrů

**755 litrů
Plazmy/Octaplas**

Závěry



Journal of
Clinical Apheresis



RESEARCH ARTICLE |  Full Access

ADAMTS13 kinetics after therapeutic plasma exchange and plasma infusion in patients with Upshaw-Schulman syndrome

 Correction(s) for this article 

Petra Kovarova, Radomira Hrdlickova, Sarka Blahutova, Zuzana Cermakova 

First published: 05 November 2018 | <https://doi.org/10.1002/jca.21664> | Citations: 7

Funding information: Partnership Fund of the Swiss-Czech Cooperation Programme, Grant/Award Number: CH-003-192; Supported by Ministry of Health, Czech Republic - conceptual development of research organization (DRO-FNOs/2013)

V posledních desetiletích došlo v léčbě TTP k velkým pokrokům, které vedly k významnému zlepšení úmrtnosti.

Lepší rozpoznání stavu znamená dřívější diagnózu a zahájení včasné adekvátní léčby, přičemž základním kamenem standardních léčebných protokolů u vrozené TTP je **výměnná léčebná plazmaferéza, případně aplikace plazmy/Octaplas LG.**



Závěry

„také home message“

- Ataka TTP patří k akutním hematologickým stavům.
- Může imitovat jiné akutní stavy - iktus, AKS, NPB
- Vyžaduje multidisciplinární týmový přístup k péči.
- Diferenciálně diagnostická rozvaha i směrem k vzácným onemocněním
- Vážit podání kontrastní látky při zobrazovacích metodách
- Vážit rizika chirurgického výkonu s ohledem na aktuální laboratorní hodnoty!
- Extrémní opatrnost při indikaci trombokoncentrátu.

Poděkování

- MUDr. Radomíra Hrdličková, doc. MUDr. Zuzana Čermáková, Ph.D. MHA
- **Krevní centrum FNO**
- MUDr. Jaromír Gumulec, MUDr. Zdeněk Kořístek, Ph.D.
- **Klinika hematoonkologie JIP FNO**
- MUDr. Daniel Toman, MUDr. Aleš Foltys, Ph.D., MBA.
- **Chirurgická klinika FNO**
- MUDr. Renáta Ječmínková, Ph.D.
- **Urgentní příjem FNO**

