

Ambulantní pacient s nově zjištěnou trombocytopenií

P. Kessler

Oddělení hematologie a transfuziologie Nemocnice Pelhřimov, p.o., přednosta prim. MUDr. Petr Kessler

Souhrn: Většina trombocytopenií je náhodně odhalena u pacientů s různými zdravotními problémy, kteří nemají žádné krvácivé projevy. Většina z nich je bezvýznamná, nicméně, v některých případech může jít o první projev závažného nebo život ohrožujícího onemocnění. Po vyloučení pseudotrombocytopenie by se měla pozornost soustředit na ty nejzávažnější diagnózy, především na diseminovanou intravaskulární koagulaci, trombotickou mikroangiopatii, akutní leukemii a heparinem indukovanou trombocytopenii. Tyto poruchy by měly být diagnostikovány co nejdříve, protože včasné zahájení terapie je zásadní pro pacientovo přežití. Po vyloučení těchto chorob pokračuje diferenciálně-diagnostický proces, zahrnující pečlivé zhodnocení anamnézy, fyzikální vyšetření a velké množství laboratorních vyšetření, protože existuje velké množství poruch, provázených trombocytopenií.

Klíčová slova: trombocytopenie – pseudotrombocytopenie – diferenciální diagnóza

The out-patient with a newly diagnosed thrombocytopenia

Summary: Most cases of thrombocytopenia are discovered incidentally in patients with various health problems, which have no bleeding symptoms. Most of them are inconsequential; however, sometimes thrombocytopenia is the first symptom of a serious or life-threatening disease. After the exclusion of pseudo thrombocytopenia, the attention should be focused on the most serious diagnoses, especially on disseminated intravascular coagulation, thrombotic microangiopathy, acute leukemias or heparin induced thrombocytopenia. These disorders should be diagnosed as soon as possible, because the early start of treatment is crucial to patient's survival. After these diseases are excluded, the process of differential diagnosis continues, including thorough assessment of history, physical examination and numerous laboratory tests, because a large number of disorders accompanied by thrombocytopenia exist.

Key words: thrombocytopenia – pseudo thrombocytopenia – differential diagnosis

Úvod

Trombocytopenie je obvykle definována jako snížení počtu trombocytů v periferní krvi pod dolní hranici referenčního rozmezí (většinou $140\text{--}150 \times 10^9/\text{l}$), podle nové definice imunitní trombocytopenie je doporučeno za trombocytopenii považovat pokles počtu trombocytů pod $100 \times 10^9/\text{l}$ [1]. Může být způsobena poruchou tvorby, urychlenou ztrátou (destrukcí či konzumpcí) nebo sekvestrací (většinou ve slezině) či naředěním. Je projevem mnoha chorobných stavů. Se zavedením rutinního vyšetřování krevních obrazů na automatických analyzátorech významně vzrostl záchyt trombocytopenií, zejména těch zcela nezávažných, které jsou buď přechodné, nebo trvalé a svému nositeli nepůsobí žádné potíže. Většina trombocytopenií je dnes zachycena náhodně při vyšetření krevního obrazu při preventivní prohlídce nebo při vyšetřování jiných potíží pacienta, nejčastěji po prodělání banální respirační

infekce. Jen menšina trombocytopenií je odhalena při cíleném vyšetření pacienta s krvácivými projevy.

Základní myšlenkový algoritmus

Při nově zjištěné trombocytopenii je nutno si položit 3 základní otázky:

1. Jde skutečně o trombocytopenii?
2. Je pacient v souvislosti s trombocytopenií ohrožen?
3. Jaká je diagnóza?

Pro zjištění správných odpovědí na tyto otázky je nutná dobře fungující spolupráce s laboratorní, zavedené standardní operační postupy a jejich striktní dodržování. Laboratorní algoritmy směřující k rychlé odpovědi především na první 2 otázky jsou popsány v jiném článku tohoto supplementa časopisu Vnitřní lékařství.

Lékař pracující na ambulanci by měl při poprvé zjištěné trombocytopenii kontaktovat laboratoř a ujistit se, že zde byly provedeny všechny úkony směřující k vyloučení pseudo-

trombocytopenie. V populaci ambulantních pacientů je totiž významný počet (až 49%) nálezů trombocytopenie falešných [2]. Součástí popisu krevního obrazu by mělo být sdělení, zda jsou nebo nejsou v nátěru přítomny shluky trombocytů nebo destičkový satelitizmus. Jsou-li popsány tyto jevy, které jsou způsobeny obvykle demaskováním epitopů v přítomnosti protisrážlivého činidla EDTA [3,4], je zpravidla skutečný počet trombocytů normální, o čemž se můžeme přesvědčit odběrem pacientovy krve v blízkosti laboratoře a jejím okamžitým zpracováním. Vzácně se tvoří shluky trombocytů velmi časně a je třeba provést odběr do zkumavky bez EDTA – nejčastěji do roztoku citrátu, případně do speciálních antiagregačních zkumavek TromboExact.

Kromě pseudotrombocytopenie existuje ještě možnost započítávání velkých trombocytů mezi erytrocyty u analyzátorů, které vycházejí především z velikosti částic [2]. V případě makrotrom-

bocytózy je nutno pomýšlet i na tuto možnost.

Možná ohrožení pacienta v souvislosti s trombocytopenií

Při čerstvém záchytu trombocytopenie se musíme po vyloučení pseudotrombocytopenie zaměřit na rychlé vyhodnocení možných rizik. Pacient může být ohrožen buď samotnou trombocytopenií, která může vést ke krvácivým komplikacím, nebo může být trombocytopenie prvním nebo dominantním projevem život ohrožujícího onemocnění.

Riziko krvácivých komplikací

Trombocytopenie s hodnotou počtu trombocytů nad $100 \times 10^9/l$ je sama o sobě klinicky zcela bezvýznamná, proto podle některých definic není ani za trombocytopenii považována [1]. Riziko spontánního krvácení se zvyšuje s klesajícím počtem trombocytů, proto zpravidla trombocytopenie dělíme na těžké s počtem trombocytů pod $30 \times 10^9/l$, středně těžké s počtem trombocytů $30-50 \times 10^9/l$ a lehké s počtem trombocytů nad $50 \times 10^9/l$ [5]. Riziko krvácení stoupá s věkem [6] a je ovlivněno řadou dalších faktorů, např. základním onemocněním, jeho léčbou, fragilitou cévní stěny, současně přítomnou trombocytopatií nebo souběžnou koagulopatií [7]. U pacientů s krevními malignitami je riziko zvýšeno při horečnatých komplikacích a současně anémii [8]. Pacienti bez dalších faktorů zvyšujících riziko krvácení jsou ohroženi závažným spontánním krvácením teprve při poklesu trombocytů pod $5 \times 10^9/l$ [9]. Běžné chirurgické výkony je možno provádět u pacientů s počtem trombocytů nad $50 \times 10^9/l$, pro neurochirurgické výkony je doporučený počet trombocytů nad $100 \times 10^9/l$ [10], počet trombocytů nad $50 \times 10^9/l$ je považován za dostatečný pro spontánní porod [11].

Život ohrožující stavy manifestující se trombocytopenií

Trombocytopenie může být prvním nebo dominantním projevem některých život ohrožujících onemocnění, která je

třeba rychle diagnostikovat, neboť jediné včas zahájená cílená léčba skýtá naději na vyléčení pacienta. Přestože některé z těchto stavů jsou relativně vzácné, musíme na ně v diferenciálně diagnostickém algoritmu myslet na prvním místě právě pro naléhavou nutnost jejich řešení. K těmto stavům patří diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC), trombotické mikroangiopatie (TMA), akutní leukemie a heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT).

Diseminovaná intravaskulární koagulace

Akutní DIC je charakterizována generalizovanou aktivací hemostázy, trombózou drobných cév (nezřídka dochází k trombóze i ve větších cévách), následně dochází ke konzumpci koagulačních faktorů, krevních destiček a inhibitorů koagulace a k ischemii tkání, která může vyústit až v multiorganové selhání [12]. DIC zpravidla provází jiné závažné stavy (porodnické komplikace, sepse, polytrauma atd.) s vlastním výrazným klinickým obrazem, takže se s těmito nemocnými setkáváme v nemocnici, a nikoli na ambulanci.

Trombotické mikroangiopatie

TMA jsou charakterizovány mikrotrombotizací v arteriolách a kapilárách s následnou konzumpcí trombocytů a mechanickou hemolýzou podmíněnou poškozením erytrocytů „prodírajících se“ mezi fibrinovými vlákny [13]. Následně dochází k ischemizaci tkání s různým klinickým obrazem odpovídajícím lokalizaci poškození. Mezi TMA řadíme především trombotickou trombocytopenickou purpuru (TTP), hemolyticko-uremický syndrom (HUS), ale také preeklampsii, HELLP syndrom a kastrofický antifosfolipidový syndrom.

Nejvýznamnějším nálezem při hodnocení morfologie periferní krve je přítomnost erytrocytárních fragmentů – schistocytů – především u pacientů s TTP [14]. Jde o základní vyšetření, které by mělo být provedeno v každé laboratoři při poprvé zjištěné trombocytopenii. Stanovení počtu schistocytů

je možné i na některých automatických analyzátořech krevních obrazů [15]. Při biochemickém vyšetření, jehož statimové provedení je indikováno u každého pacienta s čerstvě zjištěnou významnou trombocytopenií, jsou vždy patrné výrazné známky hemolýzy – elevace laktátdehydrogenázy (LDH) a snížená hladina haptoglobinu, často se setkáme se známkami renální insuficience až renálního selhání, zejména u pacientů s HUS, u pacientek s HELLP syndromem je patrna nápadná elevace jaterních enzymů. Všechna tato vyšetření provedeme vždy, i když u gravidních myslíme především na preeklampsii a HELLP syndrom, u dětí po prodělaném infektu na HUS a u pacientů s jakýmkoli neurologickými projevy nebo s horečkou na TTP [16]. Bližší diferenciální diagnostika TMA je uvedena v jiném článku v tomto supplementu časopisu Vnitřní lékařství.

Akutní leukemie

Akutní leukemie se mohou manifestovat infekcí, příznaky anemického syndromu nebo krvácivými projevy. Při vyšetření základního krevního obrazu je často patrná leukocytóza, anémie a trombocytopenie, ale vstupně může být i pancytopenie, někdy s dominující trombocytopenií. U akutní promyelocytární leukemie je trombocytopenie součástí komplexní koagulopatie a je často výrazná [17]. Při morfologickém hodnocení nátěru na sklíčku jsou při akutní leukemii většinou patrné blastické elementy a diagnóza nečiní laboratornímu pracovníku potíže. Nicméně existují případy, kdy výskyt blastických elementů na sklíčku je jen sporadický, v případě akutní promyelocytární leukemie mohou být přítomny jen zcela ojedinělé promyelocyty. Opět zde hraje základní roli pečlivé prohlédnutí krevního nátěru v časném stanovení diagnózy. Při záchytu podezření na akutní leukemii je nutno pacienta neprodleně odeslat na nejbližší hematologii, kde bude rychle zajištěna další diagnostika a přesun do centra vybaveného pro léčbu akutních leukemií.

Heparinem indukovaná trombocytopenie

HIT vzniká u pacientů léčených heparinem nebo nízkomolekulárními hepariny v důsledku tvorby protilátek proti komplexu heparin-PF4 [18]. Tyto protilátky aktivují krevní destičky, což vede k jejich konzumpci a zároveň k navození protrombotického stavu, který se může klinicky projevit trombózou. Při použití LMWH je výskyt HIT nižší než při použití nefrakcionovaného heparinu [19,20]. HIT se vyskytuje častěji u žen než u mužů a častěji u operovaných než u interních pacientů [20]. Výskyt HIT během gravidity je téměř nulový. K rozvoji HIT dochází většinou mezi 5. a 10. dnem od zahájení léčby heparinem, pokud byl ale pacient léčen heparinem nedávno, může být pokles trombocytů podstatně rychlejší [21]. Vzácně může dojít k opožděnému rozvoji HIT [22]. Na HIT je nutno myslet u každého pacienta léčeného heparinem nebo LMWH, u něhož došlo k rozvoji trombocytopenie nebo k poklesu počtu trombocytů o 50%, a stanovit klinickou pravděpodobnost HIT s použitím skórovacího systému [23], případně diagnózu ověřit laboratorním průkazem protilátek proti komplexu PF4-heparin a funkčním testem, nejlépe serotonin release testem [24].

Další diferenciatně diagnostický postup

Poté, co byla vyloučena falešná trombocytopenie a bylo zjištěno, že se nejedná o žádný z uvedených život ohrožujících stavů, nastupuje rutinní diferenciatně diagnostický proces zahrnující detailní rodinnou a osobní anamnézu, fyzikální vyšetření, laboratorní testy a zobrazovací metody.

Anamnestické údaje

Výskyt trombocytopenie v rodině nás může upozornit na vrozenou poruchu tvorby trombocytů nebo von Willebrandovu chorobu typu 2B [25], existuje i vrozená forma TTP, způsobená defektem genu pro ADAMTS13 [26] v homozygotní nebo smíšené heterozygotní formě.

V osobní anamnéze se zaměřujeme na výskyt krvácivých komplikací – spontánních či vyvolaných např. extrakcí zubu, menstruací, porodem, operací, zajímá nás dynamika rozvoje příznaků. U náhle vzniklé trombocytopenie zjišťujeme údaje o léčbě heparinem, případně jinými léky, které mohou vyvolat trombocytopenii, údaje o prodělaných infekčních chorobách či očkování, o konzumaci alkoholu, o jaterních chorobách či projevech autoimunity, zajímají nás choroby štítné žlázy a jejich léčba, dietní návyky (deficit vitamínu B₁₂ u vegetariánů), aplikace transfuze v nedávné době.

Fyzikální vyšetření

Při fyzikálním vyšetření si všímáme celkového vzhledu, krvácivých projevů na kůži a sliznicích, velikosti štítné žlázy, uzlin, jater a sleziny, kloubního postižení, známek vaskulitidy, sepse či bakteriální endokarditidy.

Laboratorní testy

Z laboratorních testů věnujeme pozornost vyšetření krevního obrazu, základní koagulaci, biochemickému vyšetření a vyšetření infekčních markerů, provádíme vyšetření imunohepatologické a imunologické.

V krevním obrazu hodnotíme, zda jde o izolovanou trombocytopenii, nebo o snížení více krevních složek. Při bicytopenii nebo pancytopenii myslíme na onemocnění krvetvorby včetně nedostatku vitamínu B₁₂ nebo kyseliny listové, na autoimunitní onemocnění nebo hypersplenismus, při současné anémii též na trombotickou mikroangiopatii nebo Evansův syndrom. Mikroskopicky hodnotíme nejen počet, velikost a morfologické odchylky trombocytů, ale i morfologické odchylky červené a bílé krevní řady, hledáme buňky, které se normálně v periferní krvi nevyskytují (normoblasty, nezralé elementy granulocytární řady). Snadno tak vyslovíme podezření na megaloblastovou krvetvorbu např. při nedostatku vitamínu B₁₂ nebo kyseliny listové, na myelofibrózu nebo myelodysplastický

syndrom, některé vrozené trombocytopenie mají rovněž zcela charakteristický morfologický obraz.

V základním biochemickém vyšetření hodnotíme známky hemolýzy, jaterní testy, renální funkce, hladinu kyseliny močové (bývá zvýšena u myeloproliferativních onemocnění a u leukemií). Stanovujeme hladinu vitamínu B₁₂ a kyseliny listové, vyšetřujeme elektroforézu sérových bílkovin a hladinu hormonů štítné žlázy.

Vyšetřujeme sérologii infekčních onemocnění – hepatitidy, E-B virus, cytomegalovirus, HIV, *Helicobacter pylori*, *Parvovirus B19*.

Vyšetřujeme protilátky proti trombocytům, přímý Coombsův test, auto-protilátky (ANA, anti-ds DNA, antifosfolipidové protilátky).

Hemokoagulační vyšetření nás upozorní na konzumpci trombocytů začleněnou do konzumpční koagulopatie při diseminované intravaskulární koagulaci nebo při syndromu Kasabach-Merrittové.

Nakonec provádíme sonografii břicha s cílem zjištění velikosti sleziny, struktury jaterního parenchymu, zvětšených nitroabdominálních lymfatických uzlin či jaterního hemangiomu.

Pokud zjistíme bi- nebo pancytopenii, která není dalším vyšetřením spolehlivě vysvětlena, nebo morfologické odchylky v periferní krvi, které by mohly naznačovat poruchu krvetvorby, provádíme vyšetření kostní dřeně, a to buď sternální punkcí, nebo trepanobiopsií.

Pokud po provedení základního výše uvedeného vyšetření nenajdeme příčinu trombocytopenie, s největší pravděpodobností jde o ITP – imunitní trombocytopenii (dříve nazývanou idiopatická trombocytopenická purpura), nejběžnější příčinu trombocytopenie.

Závěry

Nejčastější příčinou trombocytopenie je ITP – imunitní trombocytopenie, ne každá trombocytopenie je však ITP. Při prvním záchytu trombocytopenie je nutno nejprve ověřit, že jde skutečně o trombocytopenii, dále je nutno co nejdříve vyloučit život ohro-

žující stavy provázené trombocytopenií. Odpověď na tyto otázky nám dobře naznačí již základní mikroskopické vyšetření krevního obrazu. Dobrá a standardizovaná komunikace s akreditovanou laboratoří má zásadní význam pro rychlou a správnou diagnostiku trombocytopenie.

Literatura

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386–2393.
2. García Suárez J, Merino JL, Rodríguez M et al. Pseudothrombocytopenia: incidence, causes and methods of detection. *Sangre (Barc)* 1991; 36: 197–200.
3. Mant MJ, Doery JC, Gauldie J et al. Pseudothrombocytopenia due to platelet aggregation and degranulation in blood collected in EDTA. *Scand J Haematol* 1975; 15: 161–170.
4. Peters M, Heyderman RS, Klein NJ Platelet satellitism. *N Engl J Med* 1998; 339:131–132.
5. Veneri D, Franchini M, Randon F et al. Thrombocytopenias: a clinical point of view. *Blood Transfus* 2009; 7: 75–85.
6. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1630–1638.
7. Avisati G, Tirindelli MC, Annibali O. Thrombocytopenia and hemorrhagic risk in cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48 (Suppl): S13–S16.
8. Weibert K, Cook RJ, Sigouin CS et al. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2006; 91: 1530–1537.
9. Slichter SJ. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfus Med Rev* 2004; 18: 153–167.
10. Rebutta P. Platelet transfusion trigger in difficult patients. *Transfus Clin Biol* 2001; 8: 249–254.
11. Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. *Br J Haematol* 1996; 95: 21–26.
12. Kitchens CS. Thrombocytopenia and thrombosis in disseminated intravascular coagulation (DIC). *Hematology* 2009; 9: 240–246.
13. Moake J. Thrombotic thrombocytopenia purpura (TTP) and other thrombotic microangiopathies. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22: 567–576.
14. Burns ER, Lou Y, Pathak A. Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2004; 75: 18–21.
15. Saigo K, Jiang M, Tanaka C et al. Usefulness of automatic detection of fragmented red cells using a hematology analyzer for diagnosis of thrombotic microangiopathy. *Clin Lab Haematol* 2002; 24: 347–351.
16. Tsai HM. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a thrombotic disorder caused by ADAMTS13 deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21: 609–632.
17. Kořístek Z, Žák P. Koagulopatie a diferenciální syndrom: hlavní komplikace úvodní léčby akutní promyelocytární leukemie. *Vnitř Lék* 2008; 54: 745–750.
18. Warkentin TE. Think of HIT. *Hematology* 2006; 6: 408–414.
19. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005; 106: 2710–2715.
20. Warkentin TE, Sheppard JA, Sigouin CS et al. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2006; 108: 2937–2941.
21. Lubenow N, Kempf R, Eichner A et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia: temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or re-exposure to heparin. *Chest* 2002; 122: 37–42.
22. Warkentin T, Kelton J. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 502–506.
23. Warkentin TE New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2005; 127 (2 Suppl): 35S–45S.
24. Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia: when a low platelet count is a mandate for anticoagulation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 225–232.
25. Othman M, Favaloro EJ. Genetics of type 2B von Willebrand disease: “true 2B”, “tricky 2B”, or “not 2B”. What are the modifiers of the phenotype? *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 520–531.
26. Galbusera M, Noris M, Remuzzi G. Inherited thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2009; 94: 166–170.

prim. MUDr. Petr Kessler

www.hospital-pe.cz

e-mail: pkessler@hospital-pe.cz

Doručeno do redakce: 4. 4. 2010

www.kardiologickarevue.cz