

Naléhavé stavy v hematologii

M. Marková

Ústav hematologie a krevní transfuze Praha, ředitel prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

Souhrn: S rozvojem možností hematologické péče a s její intenzifikací vzrůstá i potřeba řešení urgentních stavů. U pacientů s hematologickými chorobami se nezdá už v době při zachytu onemocnění můžeme setkat s některými specifickými komplikacemi, jejichž řešení vyžaduje intenzivní péči. Přestože je tato péče především náplní hematologických pracovišť, pacienti často potřebují urgentní zákrok ihned při vzniku komplikace. Článek by měl být stručným nastíněním specifické problematiky těchto stavů.

Klíčová slova: syndrom nádorového rozpadu – hyperleukocytární syndrom – hyperviskózní syndrom – hyperkalcemie – SIADH – syndrom horní duté žíly – febrilní neutropenie

Emergency situations in hematology

Summary: Both the development of new therapeutic strategies and intensification of the treatment of haematologic patients lead to increasing number of emergencies that must be immediately resolved. Some of these complications may be specific for this type of patients and they frequently occur at the time diagnosis and initial therapy. Although this type of treatment is usually provided in hematologic centers, the patients often need primary care immediately when complication appears. The paper should shortly outline the specific problems of these cases.

Key words: tumor lysis syndrome – hyperleukocytic syndrome – hyperviscosity syndrome – hypercalcemia – SIADH – vena cava superior syndrome – neutropenic fever

Úvod

V posledních desetiletích s sebou rozvíjející se léčba hematologických chorob přinesla několik zásadních změn v péči o pacienty. Především se zvýšila celková vyléčitelnost jednotlivých chorob, ke které přispělo zavedení nových chemoterapeutických režimů včetně zásadního zvýšení jejich intenzity. Významnou, ale zdaleka ne jedinou složkou této péče je pak trvale se rozšiřující indikace alogenní transplantační léčby. Tím ale zároveň vznikla nutnost daleko důmyslnějšího propracování podpůrné léčby. Historicky byla intenzivní péče u pacientů s jakoukoli onkologickou (tedy i hematoonkologickou) diagnózou kontroverzní, ale v současné době je zavedenou nutností. Její včasné zahájení pak výrazně zlepšuje i celkové výsledky. Náhlé příhody lze rozdělit na takové, které vznikají v důsledku základního onemocnění, a ty, které se vyskytnou až jako důsledek jinak nezbytné léčby. Dále je dělíme na stavy týkající se onko-hematologie a hematologie nenádorové. Centralizovaná péče o tyto pacienty na zvláštních hemato-

logických jednotkách intenzivní péče s sebou přináší samozřejmě výhody jak v potřebném vybavení, tak co se týká problematiky vyškoleného personálu, na druhou stranu vyžadují tito pacienti často s multiorgánovým poškozením péči mnoha jiných specialistů a v neposlední řadě bývá zahájení péče o tyto pacienty nutností i na nehematologických intenzivních jednotkách, zvláště přichází-li pacient v urgentním stavu ještě před stanovením diagnózy.

Velmi stručně se o jednotlivých komplikacích pokusíme zmínit v následujícím přehledu.

Syndrom nádorového rozpadu (tumor lysis syndrom)

Syndrom nádorového rozpadu je soubor metabolických změn vznikajících v důsledku rychlé destrukce neoplastických buněk s následným uvolněním jejich intracelulárního obsahu do oběhu. Nádorové buňky mají tendenci se rozpadat samy o sobě, proces však bývá mnohonásobně umocněn zahájením protinádorové léčby. Zároveň organismus při tomto množství rozpa-

dových produktů velmi rychle vyčerpá svoje regulační schopnosti v udržení rovnováhy vnitřního prostředí. Hematologické malignity sice nejsou jedinými, ale zato nejčastějšími nádory, jichž se tato problematika týká. Průběh této komplikace je pak ovlivněn jak množstvím tumorové masy, tak vybraným způsobem léčby i event. vstupní alterací ledvinových funkcí. Hlavními nálezy pak jsou:

1. hyperurikemie v důsledku rozpadu jaderných nukleových kyselin s možnou následnou precipitací v distálních renálních tubulech vedoucí k poškození ledvinové funkce;
2. hyperfosfatemie v důsledku uvolnění často enormně velkého množství fosfátu z nádorových buněk, zpočátku bývá kompenzována zvýšenou exkrecí ledvinami, což může vyvolat vysrážení kalciumfosfátu opět v tubulech;
3. hypokalcemie především v důsledku společných metabolických cest s fosfátem, klinicky se může projevoval klasicky křečemi, kostní bolestí, event. kvalitativní alterací vědomí;

4. hyperkalemie v důsledku celulárního rozpadu samozřejmě potencionovaná renální insuficiencí, patrně mající nejakutnější klinickou manifestaci na funkci myokardu, dosáhne-li kritických hodnot.

Vzhledem k tomu, že rychlému nádorovému rozpadu většinou nelze zabránit, je základním terapeutickým přístupem včasná prevence jeho komplikací spočívající především pokud možno ve snížení nádorové nálože (leukaferézou), dostatečné hydrataci a podpoře diurézy, monitoraci vnitřního prostředí, především iontogramu, podávání allopurinolu, event. rasburikázy k ovlivnění hladiny kyseliny močové, a v neposlední řadě ve včasné zahájení hemodialýzy, jsou-li neinvazivní postupy nedostačující [1–3].

Hyperkalcemie

Na rozdíl od některých solidních nádorů, kde příčinou vážné hyperkalcemie bývá většinou ektopická sekrece parathormonu či jeho analog, se v hematologii nejčastěji objevuje u mnohočetného myelomu, kde se jedná o přímé působení na osteolytickou aktivitu přes interleukiny. Výjimečně u některých typů lymfomů může být příčinou abnormální produkce kalcitriolu. Klinicky se projevuje nauzeou a zvracením, progredující poruchou vědomí, zácpou, renálním selháním až vznikem kómatu. Léčba kromě kauzální terapie nádoru zahrnuje dostatečnou hydrataci s podporou vápníkové exkrece kličkovými diuretiky, aplikaci bisfosfonátů inhibující osteoklastickou aktivitu (pamidronat či zoledronat), jejichž působení lze většinou očekávat až za 24 hod po aplikaci. Rychlejší nástup má aplikace calcitoninu, který se většinou používá v kombinaci s bisfosfonáty. Často nezbyvá než zpočátku upravit vysoké hodnoty kalcia pomocí dialýzy. Společné sledování hodnoty fosfátů a event. jejich substituce jsou nedílnou součástí úpravy kalciového metabolismu [4,5].

Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu

Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) není samozřejmě specifickou komplikací pouze hematologických pacientů, u nichž se převážně vyskytuje, dojde-li k intrakraniálnímu postižení buď průvodní neuroinfekcí (u imunokompromitovaných pacientů ne zcela výjimečnou), či leukemickou infiltrací, event. jako u jiných nádorů při ektopické sekreci vazopresinu – antidiuretického hormonu (většinou u lymfomů). Druhotně se může vyskytnout i u pacientů s nutností umělé plicní ventilace v důsledku zvýšené plicní vaskulární rezistence. Je charakterizován hyponatremií (< 135 mmol/l), hypoosmolalitou (< 280 mosm/l) a vysokou natriurézou. Klinicky kromě abdominálního dyskomfortu a svalové slabosti jsou nejzávažnější neurologické poruchy v důsledku rozvoje edému mozku. Terapeuticky se kromě léčby vyvolávající příčiny, která je zásadní, přistupuje k restrikci tekutin, aplikaci furosemidu, korekci iontogramu (hyponatremie) [6,7].

Hyperleukocytární syndrom a syndrom leukostázy

Jedná se o důsledek leukemické cirkulace značně zmnožených nádorových elementů společně s jejich adhezivními vlastnostmi. Závažnost postižení se odvíjí kromě absolutního počtu cirkulujících elementů (většinou s hranicí kolem 100 000/mm³) také od charakteru buněk (významnější postižení u méně zralých myeloidních buněk oproti lymfocytárním, hlavně s monoblastickou diferenciací). Cirkulující blasty způsobují kapilární obstrukci s mikroinfarkty a následné orgánové postižení (hlavně plicní a CNS). Při korekci anémie transfúzní léčbou je nezbytná opatrnost, jelikož zvýšením hematokritu může být hyperleukocytární syndrom ještě umocněn, na druhou stranu významná anémie spolu s obstrukcí kapilárního řečiště způsobuje těžkou orgánovou hypoxii. Za hraniční hodnotu hemoglobinu, pod kterou je

transfúzní substituce vhodná, je považováno Hb 70 g/l, samozřejmě s nutností přihlídnutí k individuálnímu stavu pacienta a jeho orgánovým nárokům na oxygenaci. Rychlou pomocí je kromě dostatečné hydratace a velmi pečlivé kontroly vnitřního prostředí aferetické odstraňování cirkulujících blastů. Pacienti s hyperleukocytózou bývají často při zahájení léčby postiženi již zmíněným syndromem nádorového rozpadu, k jehož prevenci leukaferéza rovněž patří [8].

Hyperviskózní syndrom

Hyperviskózní syndrom je způsoben zvýšeným množstvím cirkulujících imunoglobulinů, které samy o sobě zvyšují plazmatickou viskozitu, která je ještě umocněna při vazbě těchto imunoglobulinů na cirkulující buňky. Vyskytuje se především u Waldenströmovy makroglobulinemie a mnohočetného myelomu a vyznačuje se charakteristickou produkcí monoklonálních imunoglobulinů nádorovým klonem. Klinický obraz vychází opět z hypoperfúze cílových orgánů, nejčastěji se jedná o neurologickou symptomatologii centrální i s periferní neuropatií, poruchy vizu, včetně charakteristického nálezu na očním pozadí. Častým průvodním jevem je i sekundární koagulopatie s krvácivými projevy. Terapeuticky má relativně rychlý efekt plasmaferéza následovaná kauzální léčbou základního onemocnění [9].

Nežádoucí účinky z nádorové expanze

Jedná se většinou o strukturální důsledky nádorového růstu, kdy je třeba si uvědomit, že tumoriformní charakter může mít většina hematologických malignit, včetně leukemií. Hlavními zástupci kritických stavů z nádorové expanze je syndrom v. cava superior, míšní komprese a perikardiální výpotek.

Syndrom horní duté žíly

Jedná se o postupně vzniklý útlak horní duté žíly mající za následek otok spolu

s retrográdním tokem. Hlavní příčinou bývá nádorové postižení mediastina. Kromě otoku hlavy a horních končetin jsou významné respirační symptomy, dušnost a kašel. Průvodní jsou i poruchy polykání a někdy patrný kolerální oběh. K diagnostice kromě klinického obrazu přispívají zobrazovací metody, většinou CT, výjimečně s nutností CT angiografie. Léčebně je nezbytná rychlá protinádorová léčba (jak chemoterapie, tak cílená radioterapie), někdy s nutností intravenózního stentování. Jedná-li se pouze o extramedulární malignitu, u níž není možné stanovit její typ z cirkulujících nádorových buněk či z kostní dřeně, může být provedení nutné diagnostické biopsie s histologií velmi obtížným výkonem. Do podpůrné léčby patří kromě vertikálního polohování pacienta aplikace kortikosteroidů (u lymfoproliferací často mající i protinádorový efekt) a uvážlivá antikoagulační, event. i antifibrinolytická léčba, komplikuje-li se významné zpomalení krevního toku trombózou [10,11].

Míšní komprese

Jedná se o velmi urgentní situaci vyžadující rychlé řešení, aby nedošlo k trvalému neurologickému poškození. Samozřejmě může být způsobena jakýmkoli nádorovým procesem komprimujícím durální vak. Kromě bolesti se projevuje neurologickým postižením vedoucím až k paraplegii podle lokalizace postižení. Diagnosticky je zobrazovací metodou volby magnetická rezonance, terapeuticky antiedematózní aplikace dexametasonu spolu s chirurgickým řešením a radioterapií [12,13].

Perikardiální výpotek

Etiologicky může být způsoben jak nádorovou infiltrací, tak v důsledku perikarditidy infekční či postchemoterapeutické, v neposlední řadě vzniká při potransplantační polyserozitidě. Klinická symptomatologie se odvíjí podle míry postižení a může vést až ke klasické srdeční tamponádě s dechovými obtížemi, paradoxním pulzem, hypo-

tenzí, tachykardií a alterací vědomí. Akutní péče spočívá v paracentéze, při recidivujících stavech při jiné než nádorové etiologii v event. drenáží do pleurální dutiny.

Akutní stavy v důsledku aplikované protinádorové léčby Febrilní neutropenie

Infekční komplikace často vedoucí až k septickému stavu v době neutropenie jsou pravděpodobně nejčastější komplikací v hematoonkologické léčbě, nezřídka se jedná o velmi závažný stav včetně relativně vysokého procenta úmrtí.

Neutropenie, která je charakterizována počtem neutrofilů pod $0,5 \times 10^9/l$, je samozřejmě hlavním faktorem přispívajícím k těmto komplikacím, k tomu se pak může přidat i zvýšené riziko prostupu infekce při porušených slizničních bariérách při postchemoterapeutické mukozitidě, dále při déle zavedených centrálních žilních katetrech. Klinicky se jedná o velmi rychle postupující infekční proces nezřídka vedoucí k sepsi včetně septického šoku s cirkulačním selháním. Febrilie provázející septický stav nemusí být vyjádřena a pacienti mohou být naopak hypotermičtí. Včasné známky mohou být pouze cirkulační – tachykardie spolu s poklesem krevního tlaku a následně tachypnoe. Často nelze určit zdroj infekce ani primární ložisko, což bývá ztíženo především absencí leukocytárních infiltrátů při neutropenii. Vyvolávajícím agens mohou být jak bakteriální kmeny, tak houbové infekce. Z tohoto důvodu je nezbytné neodkladné empirické širokospektré antimikrobiální krytí zahrnující grampozitivní i gramnegativní organizmy včetně antimykotické léčby s přihlédnutím na výsledky kultivací kolonizujících kmenů u daných pacientů. Ke zkrácení neutropenie a tím i k posílení sebeobrany organismu se aplikuje granulocyty stimulující faktor. Diagnostické odběry k přesnému určení vyvolávajícího agens, především hemokultury, jsou standardní ne-

zbytností hned v počátku léčby. Často stav může vyústit v průvodní multiorganové selhání, nezřídka i s nutností dočasných orgánových náhrad (mechanickou ventilací či kontinuálními hemofiltrací metodami), včasná monitorace vitálních funkcí pacienta přispívá k zahájení včasné terapie. Monitorace a úprava koagulace a počtu trombocytů vzhledem k časté průvodní konzumpční koagulopatii jsou dalšími standardy [14,15].

Krvácení

Krvácivé stavy jsou další poměrně četnou indikací k intenzivní péči v hematologii, a to jak v důsledku hematologických malignit, tak jiných neonkologických poruch koagulace či počtu a funkce destiček. Příčin vedoucích k těžkému krvácení je celá řada a jejich vyjmenování není předmětem tohoto sdělení, řešení některých může být velmi svízelné, zvláště jedná-li se o pacienty se získanými inhibitory koagulace [16]. Péče o tyto pacienty vyžaduje velmi úzké propojení mezi intenzivní péčí se zabezpečením adekvátní cirkulace, transfuzní léčbou a kauzálním řešením koagulačního problému.

Neonkologická onemocnění vyžadující intenzivní péči

Celá řada hematologických nemaligních diagnóz může velmi často vést ke stavům, u nichž je včasné zahájení intenzivní péče nezbytné. Alespoň za zmínění stojí trombotická trombocytopenická purpura (TTP) [17], která může být provázena významnou alterací vědomí, renální insuficiencí i krvácením, hemolytickými stavy imunního i neimunního charakteru a v našich zeměpisných souřadnicích zřídka, ale přesto se vyskytující krizi při srpkovité anémii a jiných hemoglobinopatiích a mnoho dalších.

Jednotka intenzivní péče ÚHKT patří v současné době k moderně vybaveným oddělením s velmi dobře vyškoleným personálem jak v oblasti hematologie, tak intenzivní péče. Lůžka v sobě propojují možnost cent-

rální monitorace spolu s izolací a filtrací vzduchu. Vybavení umožňuje hospitalizaci 10 pacientů a paralelní umělou plicní ventilaci u 2 pacientů a rovněž tak kontinuální eliminační metody u 2 pacientů zároveň. Velikou výhodou přináší i dostupná ultrazvuková diagnostika u lůžka. Za své výsledky vděčí jednotka intenzivní péče úzké mezioborové spolupráci nejen v rámci ostatních oddělení ÚHKT, ale i konziliárních a laboratorních služeb z Všeobecné fakultní nemocnice.

Literatura

1. Pession A, Masetti R, Gaidano G et al. Risk evaluation, prophylaxis, and treatment of tumor lysis syndrome: consensus of an Italian expert panel. *Adv Ther* 2011; 28: 684–697.
2. Coiffier B, Altman A, Pui CH et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2767–2778.
3. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364: 1844–1854.
4. Clines GA. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18: 339–346.
5. Sargent JT, Smith OP. Haematological emergencies managing hypercalcaemia in adults and children with haematological disorders. *Br J Haematol* 2010; 149: 465–477.
6. Rudnay M, Hrabčáková P, Lazúrová I. Hyponatremia při syndróme neprimeranej sekrecie vazopresinu (SIADH) – možnosti léčby. *Vnitř Lék* 2012; 58: 52–55.
7. Esposito P, Piotti G, Bianzina S et al. The syndrome of inappropriate antidiuresis: pathophysiology, clinical management and new therapeutic options. *Nephron Clin Pract* 2011; 119: c62–c73.
8. Porcu P, Cripe LD, Ng EW et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma* 2000; 39: 1–18.
9. Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood* 2012; 119: 2205–2208.
10. Schraufnagel DE, Hill R, Leech JA et al. Superior vena caval obstruction. Is it a medical emergency? *Am J Med* 1981; 70: 1169–1174.
11. Ahmann FR. A reassessment of the clinical implications of the superior vena caval syndrome. *J Clin Oncol* 1984; 2: 961–969.
12. Ribas ES, Schiff D. Spinal cord compression. *Curr Treat Options Neurol* 2012; 14: 391–401.
13. Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol* 2005; 6: 15–24.
14. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer* 2011; 117: 1917–1927.
15. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730–751.
16. Franchini M, Mannucci PM. Inhibitors of propagation of coagulation (factors VIII, IX and XI): a review of current therapeutic practice. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 553–562.
17. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006; 354: 1927–1935.

MUDr. Markéta Marková, CSc.

www.uhkt.cz

e-mail: marketa.markova@uhkt.cz

Doručeno do redakce: 28. 5. 2012