

Urgenties in de hematologie.



Jan Van Droogenbroeck

Gent, 19 november 2011



PROMOTIE VAN DE GENEESHEREN
JAAR 1990
RIJKSUNIVERSITEIT GENT



Hematologische urgenties.

4 Majeure types:

- **Metabole urgenties** (hypercalcemie, hyponatremie, hypoglycemie, bijnier falen, lactaat acidose, tumor lyse)
- **Hematologische urgenties** (hyperleukocytose, DIC, thrombose, trombopenie)
- **Infectectieuze / Inflammatoire urgenties** (tyflitis, pancreatitis, extravasatie chemo, hemorrhagische cystitis)
- **Mechanische urgenties** (ruggemerg compressie, cardiale tamponade, VCS syndroom)

Casus 1:

- 77-jarige man.
- VG: CABG, DM, jicht, bipolaire stoornis, -5 jaar D van CLL; SO omwille van extreme moeheid, nausea, licht abdominaal discomfort.
- Hemato v/w: diagnose acute blastaire transformatie; start po hydroxyurea.
- GSO krijgt opdracht nierfunctie goed op te volgen.

Casus 1

- kalium 5.3 mEq/L
- calcium 8.1 mg/dL
- fosfor 5.5 mg/dL
- LDH 28,900 U/L
- UZ 14.3 mg/dL
- Creatinine 1.1 mg/dL

TUMOR LYSE SYNDROOM



Tumor Lyse Syndroom

- **TLS:** Metabole stoornis door massieve en abrupte loslating van cel componenten in bloed na snelle lyse maligne cellen ($\uparrow P$, $\uparrow K$, $\uparrow UZ$, $\downarrow Ca$).
- **UZ kristallen** en/of **CaPO₄** in nier tubuli => verminderde nierfunctie tot ANF.
- $\uparrow P$ leidt tot $\downarrow Ca$: tetanie, stuipen, arritmie.
- $\uparrow K$ = levensbedreigende aritmie.

...Tumor Lyse Syndroom: Wie?

- Hoge tumorcel proliferatie, grote tumor massa, tumor chemosensitiviteit.
- ALL, AML, NHL, Burkitt Lymfoma, maar ook Hodgkin's disease, Multipel Myeloma, Soliede Tumoren (borst, GI, prostaat etc.)
- Symptomen aspecifiek: soms al voor chemo, maar gewoonlijk 12 tot 72 H na start chemo.

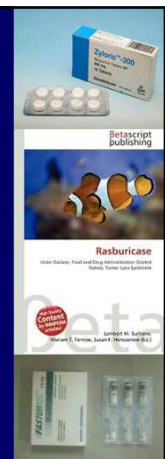
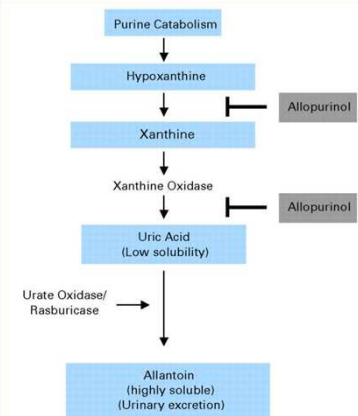
Nausea	Lethargie
Vomitus	Oedeem
Diarree	Overvulling
Anorexie	Krampen
Syncope	Plotse dood

...Tumor Lyse Syndrome: Wie? (2)

- Ontwikkelt gwl na chemotherapie (fludarabine, etoposide, thalidomide, bortezomib, en hydroxyurea).
- Kan ook na irradiatie, corticosteroiden, chemoembolisatie, intrathecale chemotherapie, zelden door spontane necrose.
- LDH door sommigen beschouwd als maatstaf van tumor load en merker van TLS risico.

... Tumor Lysis Syndrome Preventie & Behandeling.

- *"De beste behandeling is preventie."*
- **INFUUS en HYDRATIE:**
 - Aggressieve hydratatie en diurese.
 - Verhoog intravasculair vol, renale bloed flow.
 - +/- diuretica (gecontraïndiceerd in hypovolemie en obstructieve uropathie)



... Tumor Lysis Syndrome Preventie & Behandeling.

■ **ALKALINISATIE VAN URINE:**

- Urinezuur > 10x's beter oplosbaar in pH van 7.0 vgl met pH van 5.0.
- Xanthine/hypoxanthine beter oplosbaar in alkalische urine.
- Historisch gebruikt, maar niet gebaseerd op EBM. NIET LANGER AANGERADEN !!
- Complicaties van alkalinisatie overheersen voordelen (calciumfosfaat neerslag, metabole alkalose).

... Tumor Lysis Syndrome Preventie & Behandeling.

■ **ALLOPURINOL:**

- Competitieve inhibitor van xanthine oxidase met afname conversie van purine metabolieten naar urinezuur. Gebruikt in profylaxie van TLS.
- Profylactische optie voor ptn met medium risico voor TLS.
- Beperkingen:
 - 1)ineffectief in reduceren urinezuur spiegel voor chemoTx
 - 2) Xanthine en hypoxanthine precipitaat → obstructieve uropathie
 - 3)reduceert clearance van sommige chemoTx (azothiopurine & 6-mercaptopurine)

... Tumor Lysis Syndrome Preventie & Behandeling.

■ **RASBURICASE** (recombinant uraat oxidase) :

- promoot catabolisme van UZ:
- UZ → allantoin (10x meer oplosbaar dan UZ)
- 100 volw ptn (agressief NHL) 3 tot 7 dagen rasburicase vanaf dag 1 chemo:
- 1)UZ daalt < 4 H na rasburicase.
- 2)UZ genormaliseerd tijdens verdere chemo.
- 3)Geen stijging in creatininemie.
- 4)Geen dialyse nood.
- Europese en een US studie tonen dat rasburicase profylaxie resulteert in afname kosten (\$9,978 for 7 day stay VS. \$51,990 for 21 day stay w/ HD)

Casus 2:

- 55-jarige man.
- Relaps AML na aSCT verscheidene mdn eerder. Komt nr DK voor geplande en routine RBC Tx. Hij krijgt ambulante chemo via PaC. Pt klaagt van moeheid en constipatie. VPK noteert: 36.1 °C, RR: 82/58 + orthostatisme. Routine labo, 1 L M 0.45 IV/12H .
- Opname hematologie met diagnose "algemene malaise en hypotensie".

Casus 2:

- Anamnese bij opname: geen andere klachten, adequaat. Laatste 24H paar Dafalgan omwille van hoofdpijn.
- Parameters bij opname: 37.2 °C, 109/76, pols 88, 20, 97% O₂ Sat bij kamerlicht; frisonneert bij jouw aankomst.
- WBC = 0.2 , ANC=0.06.

NEUTROPENE KOORTS

Neutropene Koorts



■ Neutropenie:

- ANC < 500 of <1000 met verwachte nadir van <500 cellen.
- ANC = (WBC) x (% neutrofielen + % staven)
- Nadir klassiek 5 tot 10 dagen na chemo met gewl herstel binnen 5 dagen na nadir (bepaalde leukemie/lymfoma regimes veroorzaken langere en diepere neutropenie)

■ Koorts:

- Eenmaal temp van 38.3°C (101.3°F)
- Aanhoudende temp van 38.0°C (100.4°F) gedurende meer dan 1 uur.

Neutropene Koorts.

- Voor era van empirische antibiotica, infecties verantwoordelijk voor 75% overlijdens gerelateerd aan chemo.
- Koorts is gewl enig symptoom. Klassieke infecties presenteren zich atypisch. (asymptomatische UW's, pneumonie zonder infiltraten, meningitis zonder nekstijfheid, bacteriëmie met enkel moeheid).
- Vermijd rectale onderzoeken/manipulaties.
- Zorgvuldig oraal nazicht en evtl catheter.
- Afname culturen!



Neutropene Koorts.

■ BACTERIËN:

- Tot 1980s, GN (*P.aeruginosa*) meest geïdentificeerde pathogenen.
- 1995-2010, Gram + organismen = 62-76% van bloodstream infecties.
- Trend naar Gram + toe te schrijven aan introductie long-term veneuze lijnen (Hickmans, Mediports, ...)



■ FUNGI:

- risico neemt toe met duur en ernst neutropenie, langdurig AB gebruik, en aantal chemotherapie cycli.
- *Candida* (lines), *aspergillus* (immunogecompromiteerd, sinus, pneumonie) >>> *histo*, *blasto*, *coccidio*, TB (langdurige steroïden, andere high risk patiënte)



...(Neutropenic Fever) BEHANDELING.

- Veel regimes bestudeerd: monotherapie equivalent aan two drug regimes (bv: piperacillin/tazobactam, cefepime, meropenem)
- Bij "critically ill", voeg aminoglycoside (betere G-dekking) toe.
- Additie van Gram (+) als initiële empirische dekking bij patiënten met poort/catheter/lijn of mucositis heeft **geen** bewezen klinisch benefit (↑VRE).
- Vancomycin or Linezolid :
 - Klinische deterioratie
 - Hypotensie
 - Mucositis
 - Huid of catheter infectie
 - MRSA colonisatie
 - Recente quinolone profylaxie

...(Neutropenic Fever) BEHANDELING.

■ Anti-fungus (*candida* of *aspergillus* spp.):

- Routinematig na 5-7 dagen persisterende neutropene koorts zonder duidelijke oorzaak.
- Post mortems na langdurige febriële neutropenie (1966-1975) = 69% bewijs van systemische schimmelaandoening.
- Therapie met **liposomale amphotericin B**, **voriconazole**, **casprofungin**, **fluconazole**, ...

...(Neutropenic Fever) BEHANDELING.

■ Colony Stimulating Factors (CSF):

- Meestal NIET routinematig vr neutropene koorts tenzij koorts in eerdere cyclus chemo.
- Geen afname mortaliteit.
- Gunstige effecten eerder beperkt.
- Toegepast in neutropene septische shock/severe sepsis (hypotensie, orgaanfalen, pneumonie).
- Vooral bij ptn wiens BM herstel wellicht lang op zich laat wachten.

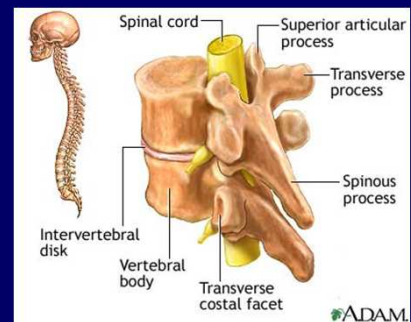
Casus 3:

- 64-jarige man; irrelevante VG.
- SO omwille van toenemende laaglumbale pijn. Pijn begon - ca. 6-8 weken zonder uitlokkend incident. Gewoonlijk zeer actief en houdt van jogging/biking; werkzaam als barman. -2 weken SO ander ZH; routine RX LWZ nl; ontslag met hoge dosis NSAIDS.
- Bandvormige lage rugpijn neemt toe.
- Hij vermeldt de laatste 2 dagen ook een zeer hinderende onvaste gang.

Casus 3:

- SO: vitale parameters normaal; ook labo banaal behalve $> \text{Ca}^{++}$.
- MRI WZ: metastatische diffuse aantasting met ruggemerg compressie L2-L3.
- 2 dagen later op labo SO: "belangrijke extrafractie" bij elektroforese serum.

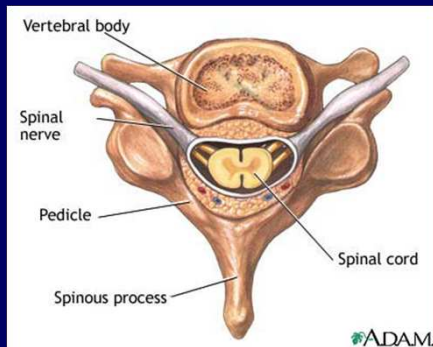
RUGGEMERG COMPRESSIE



LOCATIE:

- Thoracaal: 60%
- Lumbosacraal: 30%
- Cervicaal: 10%





Ruggemergcompressie.



- Frequente complicatie in onco/hematologische ptn; niet enkel pijnlijk, maar (ir)reversibele neurologische dysfunctie.
- NIET onmiddellijk levensbedreigend tenzij C3 of hoger.
- Ruggepijn is precursor aan ruggemergletsel in bijna alle (96%) ptn met wervelaantasting.
- Pijn veelal inflammatoir van karakter.

Ruggemerg compressie.



- Behalve ruggepijn:
 - Radiculaire pijn
 - Motorische zwakte
 - Stoornis gangpatroon
 - Darm/blaas dysfunctie

Ruggemerg compressie.



- Diagnose
 - Ruggepijn + gekende maligniteit (MM) => CAVE
 - Conventionele RX onvoldoende.
 - MRI momenteel beste onderzoek.
 - Eventueel CT (myelografie) indien technisch onmogelijk, pt weigert (claustrofobie), of niet beschikbaar.

Ruggemerg compressie.



- Behandeling
 - (Hoge dosis) corticoïden
 - Radiotherapie
 - Heelkunde
 - Snel opstarten chemotherapie (Bortezomib)

...Ruggemerg compressie: Behandeling.



- Heelkunde *of wijzigende scene.*
 - **Vroeger:** Laminectomie met of zonder RT vs RT alleen = Geen verschil in outcome.
 - Decompressieve resectie bij onstabiele wervelkolom, levensbedreigende compressie, ongekende etiologie, tumoren die gewl niet radio- of chemosensitief zijn.
 - **NU:** Recente studies : chirurgische interventie + RT leidt tot betere functionele status dan RT alleen (anterieure approach, verbeterde technieken).

...Ruggemerg compressie: Behandeling.



■ Andere issues:

- Multidisciplinair overleg met onco/hemato, RT, neurochirurgie en orthopedie.
- Adequate pijnstilling: opioïden, steroïden.
- Bedrust: controversieel- gewoonlijk niet nodig.
- Anticoagulatie: DVT profylaxie.
- Cave GI: autonome dysfunctie, opioïden, beperkte mobiliteit => constipatie.
- Spinale bracing/corset: alleen in ptn met refractaire pijn.

...Ruggemerg compressie: Prognose.



■ Beste predictor is pre-treatment functionele neurologische status:

- Rapid onset en snelle progressie = poor Px.
- 75% ptn zo correct behandeld ambulantly, blijven ambulantly.
- 10% ptn presenterend met paraplegie herstellen naar ambulante status.



Hypercalcemie.

- Verminderde eetlust, misselijkheid, overgeven, polydipsie, polyurie, obstipatie, zwakte, gedragswijzigingen en verwardheid, hartkloppingen.
- Behandeling met vocht IV, diuretica (Lasix), corticoïden en bifosfonaten.

Casus 4.

- 54-jarige dame.
- VG: Art HT, obesitas, NIDDM.
- Aan kust en bij ijsje tijdelijk parese re arm; twee episodes epistaxis.
- SO: TR 6.000/μl; Creat 4.3 mg%, LDH 9.680 IU/l; Hb 8.1 g%. CT Hersenen normaal.
- Transfer => schistocyten > 30/veld.

THROMBOPENIE



THROMBOPENIE

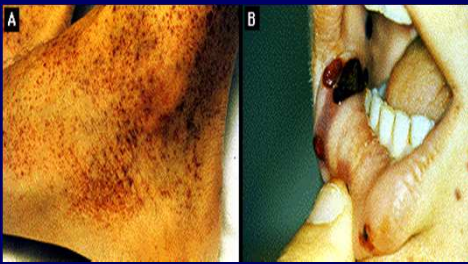
- Verminderde aanmaak
- Abnormale distributie
- Door dilutie
- Abnormale destructie:
 - ITP
 - TTP

Definities.

- ITP = Idiopathische Thrombocytopenische Purpura; (A)ITP of (Auto)-Immune Thrombocytopenische Purpura; ziekte van Werlhof (1735!).
- TTP: Thrombotische Thrombocytopenische Purpura; syndroom van Moschowitz (1925).

ITP: Symptomatologie.

- Vaak asymptomatisch! Afhankelijk van leeftijd!
- Kan acuut of insidieus.
- Petechiën, purpura verwacht.
- Epistaxis, gingivale bloeding, menorrhagie frequent.
- Duidelijke GI bloeding/hematurie zeldzaam.
- Intracraniele bloeding zeer zeldzaam.
- Palpeerbare milt is argument tegen ITP!!



ITP: Diagnose.

- Twee diagnostische criteria:
- Geïsoleerde thrombopenie (verder nl bloedwaarden en bloeditstrijkje).
- Geen geassocieerde klinische afwijking, die thrombopenie kan veroorzaken.

ITP: Therapie.

- Van *afwachten* over
- Anti-D, *corticoïden*, immunoglobulines, imuran, ciclosporine, *splenectomie*, ...
- Tot *chemotherapie*.

TTP-HUS: Symptomatologie.

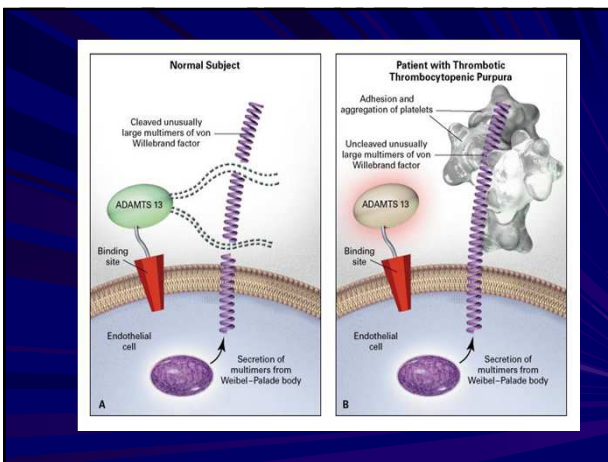
- Thrombocytopenie.
- Microangiopathische hemolytische anemie.
- Neurologische symptomen.
- Nierfunctiestoornissen.
- Koorts.





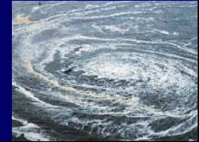
TTP-HUS: Pathogenese.

- APD: Endotheel beschadiging met vorming van thrombi, vooral samengesteld uit plaatjes.
- ADAMTS13 deficiëntie: vWF gesynthetiseerd in endotheel, assemblage tot multimeren, aanwezig in plasma. Grotere multimeren afgebroken door ADAMTS13.
- Verschillende gen mutaties beschreven.
- Bij tekort ADAMTS13 activiteit, accumulatie vWF multimeren, plaatjesaggregatie en clumping.
- Inhibitoren AL (IgG) tegen ADAMTS13.



TTP-HUS: Etiologie.

- Idiopathisch.
- Shiga toxine producerende E. Coli.
- Quinine.
- Maligniteit, chemotherapie en SCT.
- Antifosfolipiden AL.
- Zwangerschap en orale contraceptie.



TTP-HUS: Etiologie (2).

- Immunosuppressiva: *ciclosporine*, *tacrolimus*, *sirolimus*, *OKT3*.
- Plaatjes antiagregantia: *ticlopidine*, *clopidogrel*.
- HIV.
- Valacyclovir.
- Pneumococcon infectie.
- Cardiovasculaire chirurgie.



TTP-HUS: Etiologie (3).

- Daar optreden om. na zwangerschap, infectie, pancreatitis, heilkunde, ...
- => wellicht *multifactoriële aandoening*
- => vrijstelling inflammatoire cytokines & prothrombotische mediators oiv. *acute stress*
- => verstoord evenwicht tussen vWF & ADAMTS13 activiteit in *voorbeschikte patiënt*?



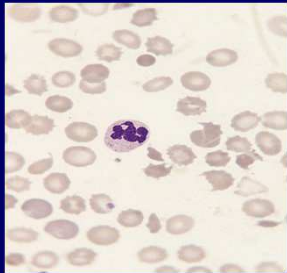
TTP-HUS: Diagnose.

- Microangiopathische hemolytische anemie.
- Thrombocytopenie.
- Acute nierinsufficiëntie.
- Neurologische afwijkingen, vaak fluctuerend.
- Koorts.



TTP-HUS: Lab bevindingen.

- Geen auto-immune hemolyse (Coombs negatief).
- Aanwezigheid van schistocytten: $>1.0\%$. (vs $<0.5\%$)
- Thrombopenie: kan extreem zijn; gemiddeld $\pm 25.000/\mu\text{l}$.
- Creatinine klaring <40 ml/min na 1 jaar bij $\frac{1}{4}$ ptn!



TTP-HUS: Kliniek.

- Neurologische symptomen: veelal (intermittente) verwardheid, hevige hoofdpijn, soms grand mal en coma.
- Koorts ?
- Cardiale aantasting: acuut hartfalen in 10%?

TTP-HUS: Behandeling.

- Indien onbehandeld en in pre-plasmaferese tijdperk: mortaliteit 90%.
- Dringende plasmaferese primordiaal.
- Twee uitzonderingen:
 - ❖ Postdiarree HUS in kinderen.
 - ❖ TTP na chemotherapie en SCT.

TTP-HUS: Behandeling (2).

- Plasmaferese!
- FFP.
- Corticoïden.
- Aspirine, dipyridamole.
- Thrombocyten transfusie.
- Immunoglobulines, rituximab.

TTP en zwangerschap.

- DD: preeclampsie (HELLP) en ITP.
- Plasmaferese voorkeurstherapie.
- Bevalling aangewezen bij HELLP en preeclampsie; bij TTP??
- Geen rapporten van transmissie naar foetus. Wel toename placenta-infarcten.
- Nieuwe zwangerschap wellicht ook (fors) verhoogd risico op TTP.

Conclusies.

- ITP en TTP zijn 2 vormen van TR-penie, maar 2 totaal verschillende ziektebeelden.
- Bij ITP kan soms een afwachtende houding worden aangenomen; rol van corticoïden en splenectomie relatief duidelijk; verder nog veel ??.
- Bij TTP is een snelle diagnose van levensbelang; dé behandeling is plasmaferese.
- Belangrijke rol van ADMTS13-deficiëntie bij TTP; aangrijpingspunt voor behandeling in toekomst?



The End