

Závažná získaná krvácivá onemocnění

Mezikrajský seminář pracovníků klinické biochemie a
hematologie 2014

Šlechtová J., Hajšmanová Z.,
Šigutová P.

hematologický úsek ÚKBH FN a LF UK
Plzeň

Co je největší problém?

- 1. **Pomyšlení** na možnost vzácného získaného krvácivého onemocnění
- 2. **Diagnostika**
- Diagnostiku je schopna provést pouze laboratoř, která se krvácivými onemocněními zabývá a má dostatek erudovaných lékařů, analytiků a laborantů
- Nejčastější výskyt - **získaná hemofilie typu A**
 - získaná von Willebrandova choroba →
 - **získaný von Willebrandův syndrom**

Získaná hemofilie

- Výskyt nejen u mužů → **u žen**
- (1/1 milión obyvatel / rok)
- **Autoprotilátky třídy IgG 1-3** (vzácně IgG 4, IgM či IgA) – u vrozené hemofilie aloproutilátky třídy IgG 4
- Často sdružena se systémovým onemocněním či malignitou (nejen hematologickou)
- **Jiný typ krvácení než u vrozené hemofilie**

Krváčení u získané hemofilie



Chlapec s vrozenou hemofilií



Léčba

- **NE**
- **Krevní deriváty se zvýšeným obsahem chybějícího faktoru**
- **ANO**
- **By passové preparáty** (Feiba), rFVIIa (NovoSeven)
- **Imunosupresiva** (kortikoidy, cyclophosphamide, azathioprim, ciclosporin)
- **Rituximabum - protilátka anti-CD20 (MabThera)**
- **Imunoadsorpce na koloně typu A**
- Hemostyptika, antifibrinolytika
- Symptomatická terapie (analgetika, odlehčovací punkce....)

Získaná hemofilie - kazuistika

I.P. *1970 ♀

- Primární autoimunitní hypothyreosa (r. 1991)
- Diabetes mellitus 1. typu LADA (r. 2006)
- 3.4.2006 přijata pro poruchu vědomí, prvozáchyt diabetu. Dle anamnézy dva až tři týdny nevolnost, zvracení asi dvakrát denně, nechutenství a bolest břicha. Při přijetí somnolentní, s těžkým metabolickým rozvratem: Gly 47,7mmol/l, pH 6,96, BE -27,4, anion gap 30 mEq/L, hyponatrémie 123 mmol/l, hyperkalémie 6,2mmol/l, leukocytóza s neutrofilii 26,1
- Diabetes mellitus typu LADA je řazen mezi **autoimunitní onemocnění**. V jeho patogenezi se zdůrazňuje zejména pokles inzulínové sekrece na podkladě destrukce beta-buněk Langerhansových ostrůvků
- Hashimotova autoimunitní encefalopatie (r. 2006) – symptomatická EP při systémovém onemocnění (r. 2006) – F059 delirium, desorientace, nepoznávání nejbližších osob – dětí – pacientka skončila na psychiatrii
- SLE, Sjogrenův sy (3/2011). Pozitivní ENA, ANF, dsDNA, (protill. proti parietálním bb)
- První záchyt výrazně patologických hemokoagulačních parametrů (bez spontánních krvácivých projevů)

WinMedicalc

Hlavní panel

Výběr pacienta

Osobní údaje

Klinické události

11.4.2006 [003.000]

Hospitalizace

Aktuální diagnózy

Laboratorní výsledky

Žádanky

Objednávky

Nové objednávky

Procesy

Poukazy

Formuláře

Čekárny

Další údaje

Skupiny pacientů

Statistiky, přehledy

Konfigurace

Zdravotní účtování

Zobrazit výsledky od

20. 1. 2011

19

do

30. 1. 2012

19

Nastavení

Konfigurace hem.

Datum odběru

15.2. 09:56

15.2. 10:41

2.3. 15:59

2.3. 16:00

2.3. 17:46

2.3. 18:21

3.3. 00:01

3.3. 01:44

3.3. 08:01

3.3. 09:19

3.3. 10:00

Pozn. k odběru

S_aTPO hod

Opakovánol

z 15.59hod

P_F8: opako

S_ANF ANF

S_aT

Hemokoagulace

P-APTT

90,5

93,6

96,4

P-APTT - R

2,88

2,98

3,07

P-Protrombin. čas

15,9

16,4

15,5

P-PT - R

1,21

1,25

1,18

P-INR

1,3

1,3

1,2

P-Trombin. čas

14,8

P-Trombin.čas - R

0,95

P-Fbg

6,13

P-AT III

85

Spec. koag.

P-Aktin - čas

58,6

P-Aktin normál

27,8

P-Kor. APTT - čas

48,3

P-Kor. APTT - R

1,54

P-Kor. PT - čas

13,5

P-Kor. PT - R

1,03

P-Faktor VIII

1

P-Faktor IX

92

P-Faktor XI

86

P-Faktor XII

79

P-Inh. scr. spec.

P-Inh. F VIII

17,6

P-Kaolin.čas

207

P-Kaolin.čas-norm

99

P-Kaolin.čas-kor.

199

P-dRVVT scr.

52,5

P-dRVVT scr.norm

41,0

P-dRVVT scr.kor.

45,4

P-dRVVT konf.

43,7

P-dRVVT konf.nor

38,4

111

žena

41

20.5.1970

Účet (Kč):

4 187

Detaily

Isk

Označit pro tisk

Zrušit označení

Uživatel: MUDr. Jitka Šlechtová

Pracoviště: 410001 ÚKBH - hematol. ambulance

novinky

nápověda (F1)

11/2011 – rozsáhlý hematom břišní stěny

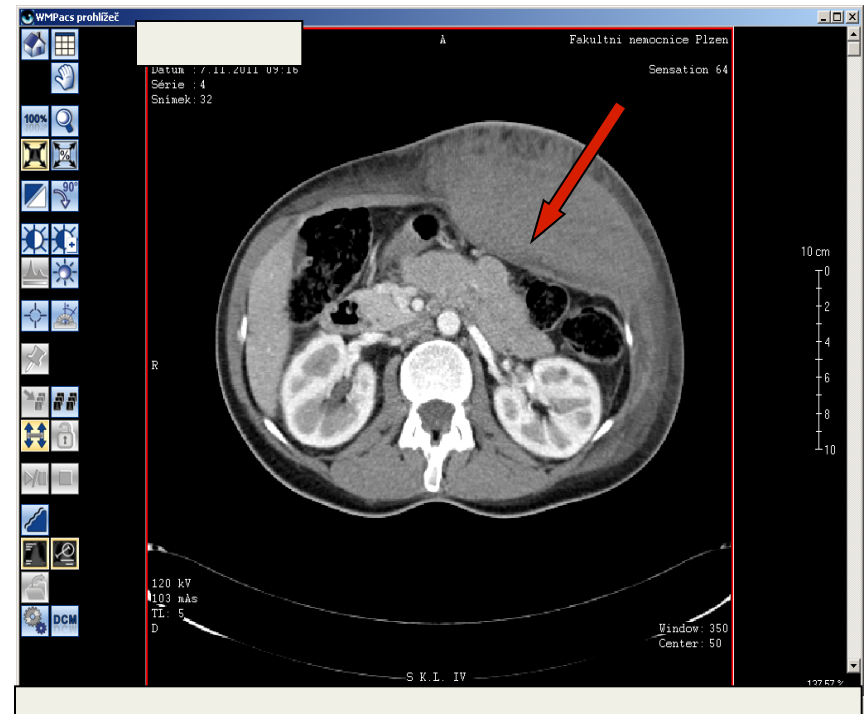
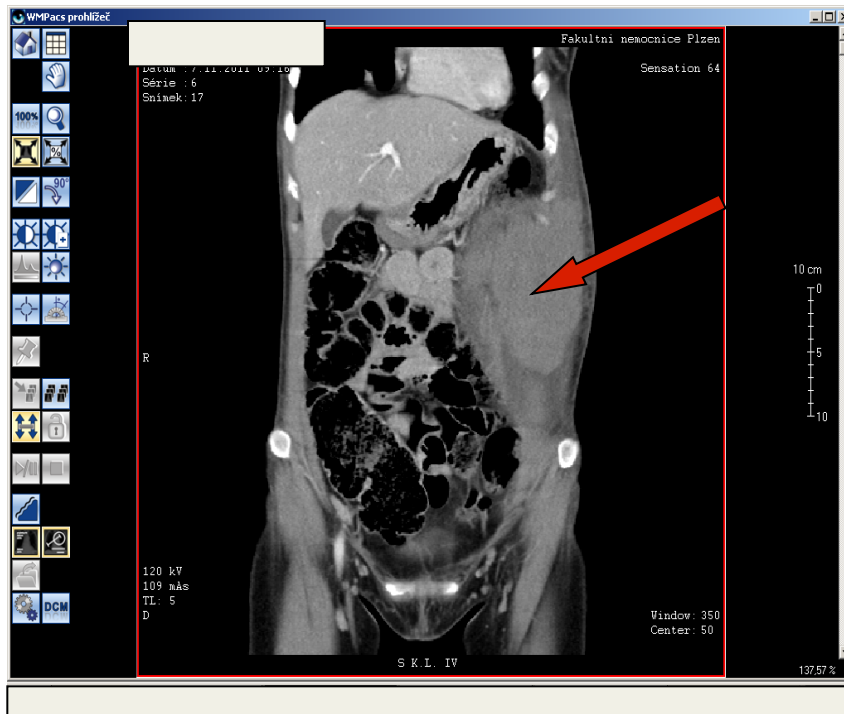
Hb 74, ery 2,28, Htk 0,209

APTT 69,7 APTT-R 2,19, APTT korekce 49,1 – R 1,54

APTT aktin 54,3, APTT aktin N 27,7

FVIII 3%, inhibitor 60 BU/ml

Zahájena kortikoterapie



CT provedeno na KZM FN Plzeň Lochotín, přednosta prof. MUDr. B.Kreuzberg, CSc.

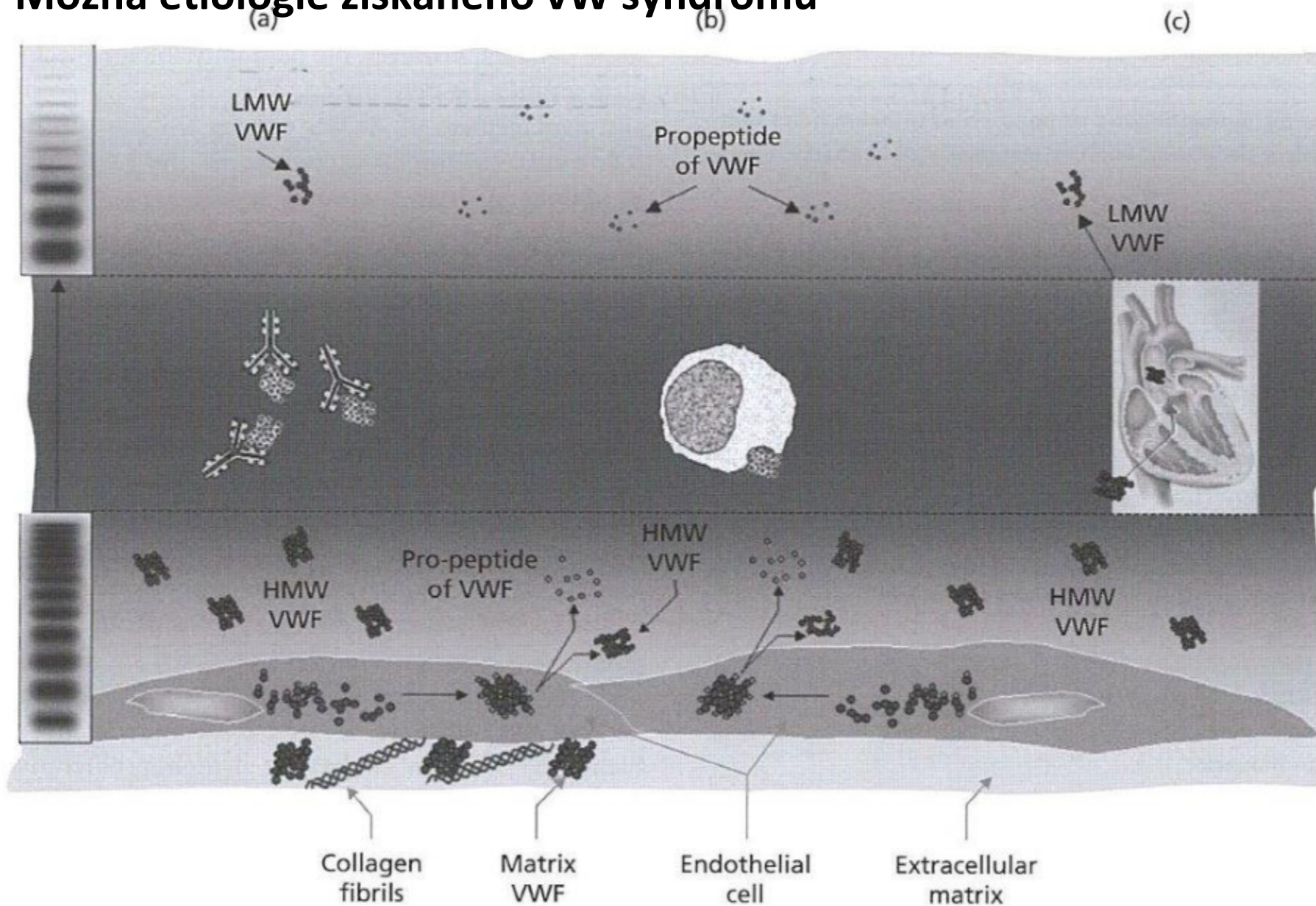
- ***Jedna Bethesda jednotka představuje 50% zbytkové aktivity FVIII nebo FIX po dvouhodinové inkubaci při 37 °C (BU/ml)***

I.P. *1970 ♀

- **XII/2011 FVIII 28%, inhibitor negativní !**
- **III/2012** rozsáhlý spontánní hematom lýtky PDK s útlakem žilního systému – **alergie na Imuran** – změna za CPA (150 mg). FVIII 2%, inhibitor 40 BU/ml
- **I-II/2013** – postupné vysazení Prednisonu a snížení dávky CPA – **alergie na CPA** – znovu nasazen Prednison 30 mg
- **IV/2013 - FVIII 33%, inhibitor negativní !**
- **V/2013** – recidiva krvácení do měkkých tkání – lýtko LDK
- Zhoršení diabetu, snaha o redukci Prednisonu. Postupný pokles FVIII (6%), vzestup inhibitoru (5,9 BU/ml)
- **VII/2013** – progredující krvácení do měkkých tkání lýtky PDK, do thenaru P ruky a **měkkých tkání P paže**
- **VII/2013 rituximab (anti-CD20 - MabThera) – 375 mg/m² v den 1,8,15 a 22, zahájena plná kortikoterapie (1 mg/kg hmotnosti)**
- Intenzivní léčba Feibou a středně vysokou dávkou Prednisonu. Koncem roku 2013 FVIII 18%, inhibitor 2,5 BU/ml
- Pacientka při preventivním podávání Feiby 2x týdně 1000 UI a 25 mg Prednisonu bez spontánního krvácení **(do 23.1.2014, kdy došlo k dalšímu relapsu onemocnění)**
- **Znovu podán Prednison 1mg/kg, v II/2014 zahájen druhý léčebný cyklus MabTherou**

Získaná von Willebrandova choroba –
získaný von Willebrandův syndrom

Možná etiologie získaného vW syndromu



Jak působí von Willebrandův faktor ?

Primární hemostáza (multimery o **vysoké** molekulární hmotnosti)

- vWF umožňuje **adhezi trombo** k subendotelovým strukturám prostřednictvím GP Ib
- vWF umožňuje **agregaci trombo** prostřednictvím GP IIb/IIIa

Sekundární hemostáza (multimery **všech** molekulárních hmotností)

- vWF chrání FVIII před proteolytickou degradací a „dopravuje“ FVIII do místa poraněné cévní stěny
- vWF působí jako kofaktor při aktivaci FVIII trombinem

- typ krváčení u von Willebrandovy choroby



Získaný vW syndrom – kazuistika

J.K. *1949 ♂

- Pacient odeslán k hematologickému vyšetření pro zhruba 24h trvající krvácení z ranky po aplikaci TAT
- KO v normě
- Koagulační parametry nevyšetřeny
- Anamnéza krvácivého onemocnění (osobní i rodinná) negativní

J.K. *1949

Datum odběru	9.9.2011 12:37	Stav	Vývoj	Normály	Jednotky
Pozn. k odběru	F VIII-akt:IIlog				
Hemokoagulace					
P-APTT	38,3				s
P-APTT - R	1,24	●		0,8 - 1,2	1
P-Protrombin. čas	12,4				s
P-PT - R	0,95	●		0,8 - 1,2	1
P-INR	0,9				1
P-Trombin. čas	17,6	●		11 - 18	s
P-Trombin.čas - R	1,11	●		0,8 - 1,2	1
P-Fbg	3,35	●		1,8 - 4,5	g/l
Agregace destiček					
P-Agr.ADP max	69	●		45 - 90	%
P-Agr.ADP max gr	97	●		50 - 110	%/min
P-Agr.kolag.max	73	●		45 - 90	%
P-Agr.kolag.max g	95	●		50 - 110	%/min
P-Agr.d.arach.max	70	●		45 - 90	%
P-Agr.arach.max g	94	●		50 - 110	%/min
P-Agr.d.rist.max	63	●		45 - 90	%
P-Agr.rist.max gr	39	●●●		50 - 110	%/min
P-Agr.rist.red ma	4				
P-Agr.ri.max.gr.r	7				%/min
Spec. koag.					
P-Aktin - čas	35,5				s
P-Aktin normál	28,6				s
P-Kor. APTT - čas	24,0				s
P-Kor. APTT - R	1,10	●		0,8 - 1,2	1
P-Faktor VIII	39	●●●		50 - 150	%
P-Faktor IX	115	●		50 - 150	%
P-Faktor XI	111	●		65 - 135	%
P-Faktor XII	96	●		60 - 140	%
P-vWF aktivita la	7	●●●●		50 - 150	%
P-vWF latex Ag	29	●●●		50 - 150	%
Biochemie					

**von Willebrandův syndrom
potvrzen laboratorně**

Krvácivost (Simplate) >10 min

Závěr:

Pacient s podezřením na inhibitor VWF.

Vyšetření funkce VWF potvrdilo nízkou aktivitu vWF, pokud nebude prokázán inhibitor, jedná se o závažnou formu, subtyp II.

Směsné testy na principu Bethesda metody byly prováděny smícháním s vWF deficitní plazmou, jako zdroj VWF aktivity byla směsná plazma 30 dárců s VWF:rico=102%. Vyšetření inhibice směsných vzorků bylo prováděno 30 a 120 min po smíchání a inkubaci při 37°C.

Výsledky s inkubací 30min se nelišily od těch s inkubací 2,0 hodiny.

Výsledky:

metoda VWF:RiCo

Kontrola:

(NP+plazma def. VWF, 1+1) 47%

Směs:

vždy poměr 1+1

NP + P(p.Krásný) 52%

NP + P(řed. 1/2 plazmou def.VWF) 48%

NP + P (řed. 1/4 plazmou def.VWF) 49%

NP + P (řed. 1/8 plazmou def.VWF) 47%

Výsledky neprokazují, že by se v plazmě nacházely protilátky inhibující funkci vWF.

Vyšetření, metodika prováděná v plazmě, ale nevylučuje přítomnost protilátek proti vWF u pacienta, pokud tyto protilátky vysycujícím způsobem vyvazují VWF z oběhu pacienta a způsobují jeho konsumpci. V tomto případě by bylo nutné provést kinetiku podaného koncentrátu VWF.

Dr. Ingrid Hrachovinová

NRL pro hemostázu

UHKT, Praha

tel:221977271

774712115

Uvolnil: RNDr. Hrachovinová Ingrid

Datum a čas uvolnění: 25.09.2011-12:57

Farmakokinetika po podání 3 000 IU Fanhdi

Čas /číslo náběru (N)	FVIII %	vWF RCo %	vWF latex Ag %
před podáním 09:50 – N1	41	12	30 poměr vWF:RCo / vWF:Ag = 0,4 (<0,7 typ II)
10:10 – N2	113	92	165
12:53 – N3	87	58	124
14:25 – N4	85	50	107
16:46 – N5	106	48	104
18:24 – N6	87	40	93
22:17 – N7 (před podáním další dávky)	67	29	72

Inhibitor neprokázán

Stanovení propeptidu vWF

Datum vyš.	vWF Ag	vWF RCo	FVIII	Inh vWF BU/ml	vWF Ag	PP vWF	Poměr PP/ Ag
14.9.2011	31	6	33	0	26	119	4,5
9.10.2012	24	5	30	0,3	26	130	4,9
norma	50-150%	50-150%	60-150%	0-0,5 BU/ ml			0,5-3

Stanovení provedeno v laboratoři pro poruchy hemostázy v ÚHKT

J.K. *1949

- **Krvácivé epizody**
- **10/2011** déletrvající krvácení po poranění prstu na P ruce (hemostyptika, antifibrinolytika)
- **2/2012** extrakce 4 zubů, odstranění zubního kamene (Fanhdi, antifibrinolytika)
- **8/2012** meléna – propuštěn s dg K922 – meléna nejasné etiologie, klidná divertikuloza sigmatu (Haemate P, Fanhdi, antifibrinolytika). Pro protrahovaný anémický sy zahájena léčba perorálním Fe (Sorbifer durules) a podány 2 TU EBR. Problém – nedostatek A1 Rh neg EBR !
- Nasazen cyclophosphamide (CPA) 100 mg denně
- **11/2012** údajně masivní krvácení z dásní (na ambulanci již nezastiženo) – laboratorní parametry stacionární (FVIII **31**, vWF:RiCo **8**, vWF:latex Ag **24**)
- 12/2012 ukončena imunosuprese CPA
- **7/2013** masivní krvácení z jazyka (Haemate P, Fanhdi, antifibrinolytika)

Etiologie získaného von Willebrandova syndromu ?

- Kompletně přeshetřen GIT – pouze klidná divertikuloza sigmatu
- Opakovaně vyšetřeno PSA a ostatní onko markry (B₂M, thymidinkináza, CA 72-4, CA 19-9, AFP, CEA) – bpn
- Opakovaně prováděno urologické vyšetření a USG břicha - bpn
- Opakovaně vyšetřen ANF, ENA, RF – normální hodnoty
- Aortální stenóza či stenózy jiných tepen neprokázány
- **Etiologie získaného von Willebrandova syndromu zůstává u našeho pacienta nejasná**

$x \in \mathbb{R}$	$\ln x$	$\log_a x$	$\arcsin x$	$\arccos x$	$\arctan x$	$\operatorname{arccot} x$	$\operatorname{arcsinh} x$	$\operatorname{arcosh} x$	$\operatorname{artanh} x$	$\operatorname{arcoth} x$
$x \in \mathbb{R}$	$\ln x$	$\log_a x$	$\arcsin x$	$\arccos x$	$\arctan x$	$\operatorname{arccot} x$	$\operatorname{arcsinh} x$	$\operatorname{arcosh} x$	$\operatorname{artanh} x$	$\operatorname{arcoth} x$
$x \in \mathbb{R}$	$\ln x$	$\log_a x$	$\arcsin x$	$\arccos x$	$\arctan x$	$\operatorname{arccot} x$	$\operatorname{arcsinh} x$	$\operatorname{arcosh} x$	$\operatorname{artanh} x$	$\operatorname{arcoth} x$
$x \in \mathbb{R}$	$\ln x$	$\log_a x$	$\arcsin x$	$\arccos x$	$\arctan x$	$\operatorname{arccot} x$	$\operatorname{arcsinh} x$	$\operatorname{arcosh} x$	$\operatorname{artanh} x$	$\operatorname{arcoth} x$

Geometrický význam derivace
 Necht $y = f(x)$ je nějaká veličina, která závisí na x . Pak $\frac{f(x+h) - f(x)}{h}$ je průměrná změna veličiny y za jednotku času pro $x \in (x_0, x_0+h)$. Tedy $f'(x_0) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(x_0+h) - f(x_0)}{h}$ je okamžitá změna veličiny y v čase $x = x_0$.
 a) Necht dráha s je funkcí času t . Pak $\frac{s(t+h) - s(t)}{h}$ je průměrná rychlost na úseku $[t, t+h]$ a $s'(t)$ je okamžitá rychlost hmotného bodu v čase t .
 b) Necht vlnění $q = q(t)$ na dráze l je funkcí času t . Pak $\frac{q(t+h) - q(t)}{h}$ je průměrná změna toku náboje a $q'(t)$ je okamžitá změna toku náboje, tj. proud: $q'(t) = i(t)$.
 c) Hmotnost m je funkcí času t . Pak $\frac{m(t+h) - m(t)}{h}$ je průměrná rychlost změny hmotnosti a $m'(t)$ je okamžitá rychlost změny hmotnosti.
 d) Průměr $\bar{m}(t)$ hmotnosti tělesa v čase t je funkcí času t . Pak $\frac{\bar{m}(t+h) - \bar{m}(t)}{h}$ je průměrná rychlost změny průměru a $\bar{m}'(t)$ je okamžitá rychlost změny průměru.

Geometrický význam derivace
 Necht $y = f(x)$ je nějaká veličina, která závisí na x . Pak $\frac{f(x+h) - f(x)}{h}$ je průměrná změna veličiny y za jednotku času pro $x \in (x_0, x_0+h)$. Tedy $f'(x_0) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(x_0+h) - f(x_0)}{h}$ je okamžitá změna veličiny y v čase $x = x_0$.
 a) Necht dráha s je funkcí času t . Pak $\frac{s(t+h) - s(t)}{h}$ je průměrná rychlost na úseku $[t, t+h]$ a $s'(t)$ je okamžitá rychlost hmotného bodu v čase t .
 b) Necht vlnění $q = q(t)$ na dráze l je funkcí času t . Pak $\frac{q(t+h) - q(t)}{h}$ je průměrná změna toku náboje a $q'(t)$ je okamžitá změna toku náboje, tj. proud: $q'(t) = i(t)$.
 c) Hmotnost m je funkcí času t . Pak $\frac{m(t+h) - m(t)}{h}$ je průměrná rychlost změny hmotnosti a $m'(t)$ je okamžitá rychlost změny hmotnosti.
 d) Průměr $\bar{m}(t)$ hmotnosti tělesa v čase t je funkcí času t . Pak $\frac{\bar{m}(t+h) - \bar{m}(t)}{h}$ je průměrná rychlost změny průměru a $\bar{m}'(t)$ je okamžitá rychlost změny průměru.

Geometrický význam derivace
 Necht $y = f(x)$ je nějaká veličina, která závisí na x . Pak $\frac{f(x+h) - f(x)}{h}$ je průměrná změna veličiny y za jednotku času pro $x \in (x_0, x_0+h)$. Tedy $f'(x_0) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(x_0+h) - f(x_0)}{h}$ je okamžitá změna veličiny y v čase $x = x_0$.
 a) Necht dráha s je funkcí času t . Pak $\frac{s(t+h) - s(t)}{h}$ je průměrná rychlost na úseku $[t, t+h]$ a $s'(t)$ je okamžitá rychlost hmotného bodu v čase t .
 b) Necht vlnění $q = q(t)$ na dráze l je funkcí času t . Pak $\frac{q(t+h) - q(t)}{h}$ je průměrná změna toku náboje a $q'(t)$ je okamžitá změna toku náboje, tj. proud: $q'(t) = i(t)$.
 c) Hmotnost m je funkcí času t . Pak $\frac{m(t+h) - m(t)}{h}$ je průměrná rychlost změny hmotnosti a $m'(t)$ je okamžitá rychlost změny hmotnosti.
 d) Průměr $\bar{m}(t)$ hmotnosti tělesa v čase t je funkcí času t . Pak $\frac{\bar{m}(t+h) - \bar{m}(t)}{h}$ je průměrná rychlost změny průměru a $\bar{m}'(t)$ je okamžitá rychlost změny průměru.



Děkuji za pozornost