

# Sürgősségi állapotok a hematológiában

Dr. Pammer Judit  
Pécsi Tudományegyetem  
Klinikai Központ  
I.sz. Belgyógyászati Klinika  
Hematológia Tanszék  
2025.02.28.



## Benignus hematológiai kórképek

- TTP - Thromboticus thrombocytopeniás purpura
- Sickle cell crisis
- Transzfúziós reakciók

## Malignus hematológiai kórképek

- Metabolikus okok:
  - Hypercalcaemia
  - Tumorlysis syndroma
- Mechanikai okok:
  - Gerincvelői kompresszió
  - Vena cava superior syndroma
- Hematológiai okok:
  - Leukostasis/hyperviszkozitás
  - Leukopenia/Lázás neutropénia
  - Vérzés/DIC

# Hypercalcaemia

- Daganatos betegek 10-20%-ában
- Leggyakrabban: emlő-, tüdő-, vese- daganatai, high-grade lymphomák, myeloma multiplex
- Háttérében állhat:
  - osteoclast aktiváció – RANKL, MIP1 $\alpha$ , IL-6, TNF- $\alpha$
  - Tumor fokozott PTHrP termelése (paraneoplasiás sy)
  - Tumor fokozott calcitriol termelése**
  - Csontmetastasisok osteolyticus hatása

# Hypercalcaemia

- Szérum teljes és ionizált kalcium koncentrációja magasabb a normál értéknél normális vagy alacsony parathormon mellett
  - Enyhe: 2.62-2.97 mmol/l – általában tünetszegény, fáradtság, szorulás, gyengeség, meglassultság
  - Közepes: 2.99-3.47 mmol/l
  - Súlyos: > 3.47 mmol/l – neurológiai tünetek, személyiségváltozás, pszichózis, kóma
  - Hypo/hyperalbuminaemiában korigálni kell, mert a seCa 40%-a albuminhoz kötődik:
    - Albumin < 40 g/dl, korigált Ca =  $(Ca^{2+}) + 0,02 \{40 - (\text{albumin})\}$
    - Albumin > 40 g/dl, korigált Ca =  $(Ca^{2+}) - 0,02 \{(\text{albumin}) - 45\}$
- Egyéb tünetek:
  - GI: obstipatio, anorexia, hányinger, hányás, hasi fájdalom, peptikus fekélybetegség, pancreatitis
  - GU: polyuria, polydipsia, veseelégtelenség, vesekő
  - CV: hypertenzió, növeli a szívizom kontraktilitását és ingerlékenységét, arrhythmia, PR-megnyúlás, QT-rövidülés, széles QRS, T-hullám inverzió

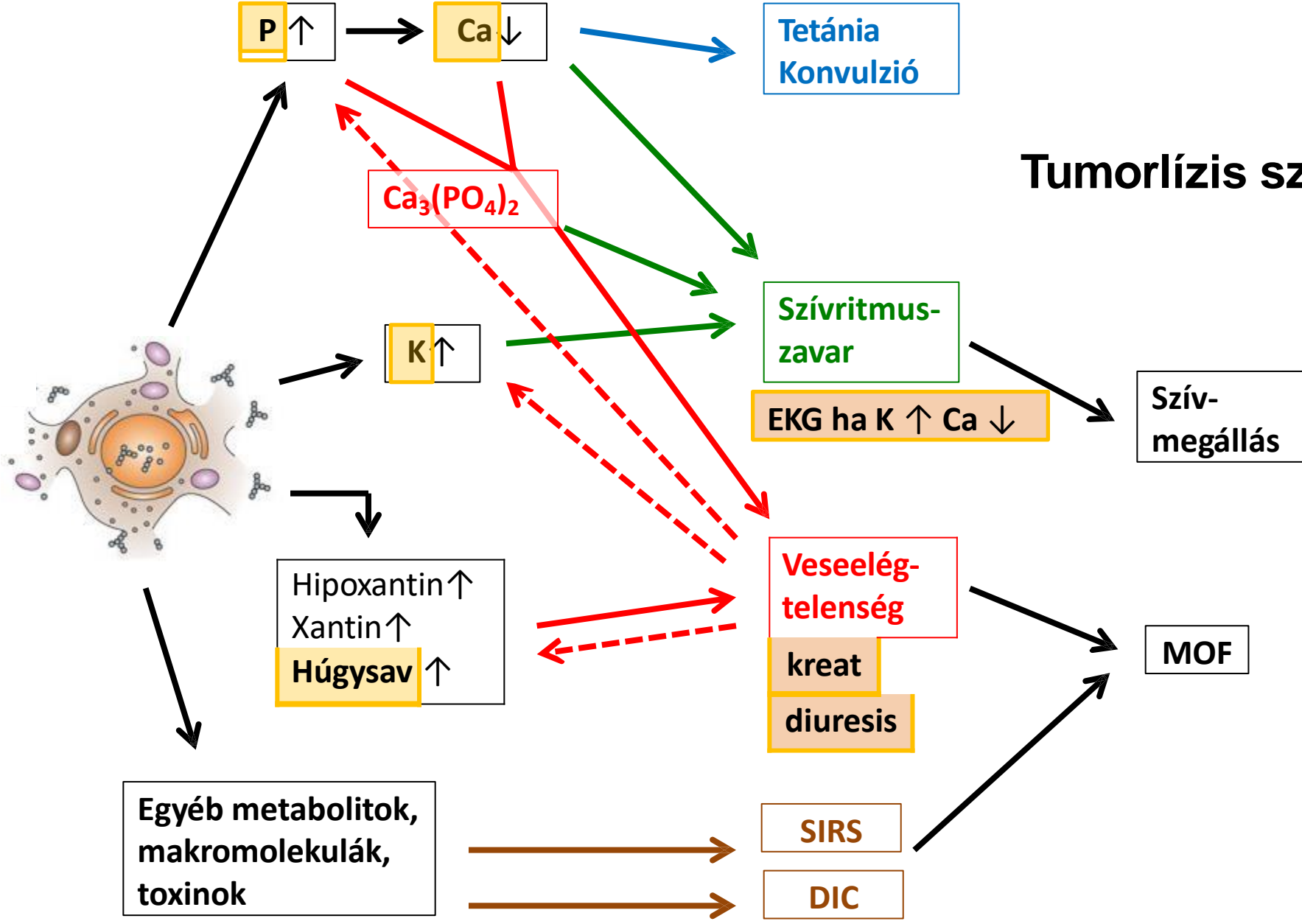
# Hypercalcaemia kezelése

- Cél a kalcium szint csökkentése, a komplikációk megelőzése
- Enyhe hypercalcaemia és/vagy tünetszegénység esetén nincs szükség agresszív kezelésre
- Tünet esetén: erélyes hidrálás (1-2 l NaCl 0,9%/1. óra, 200 ml/h + diuresis
- Biszfoszfonátok osteoclastok gátlása– jó vesefunkció esetén: pamidronát 60-90 mg iv./120 perc; zoledronsav 4 mg/100 ml/15 perc
- Denosumab - beszűkült vesefunkció, biszfoszfonát refrakteritás esetén
- Calcitonin 200 IU/8 h sc., gyorsan hat, de nem potens, a kiválasztást fokozza, osteoclast aktivitást gátolja
- (Gallium-nitrát, plicamycin, cinacalcet)
- Vese- és/vagy szívelégtelenség esetén haemodialysis

# Tumorlízis szindróma

- Onkológiai sürgősségi állapot, amely a daganatellenes kezelés okozta masszív sejtszétesés következtében alakul ki – jellemzően hematológiai malignitásokban a kemoterápiát követő 48-72 (-168) órán belül
- Agresszív, high-grade neopláziákban spontán is lehet
- Fokozott sejt-turnover miatt intracellularis anyagok (foszfor, kálium, húgysav) jutnak az extracellularis térbe

# Tumorlízis szindróma



# Tumorlízis-szindróma (TLS)

Diagnózis: Cairo-Bishop kritériumok

- **Laboratóriumi TLS:** legalább 2 az alábbiak közül: akár a kezelés megkezdése után 6-24 h-val
  - húgysav > 8 mg/dL vagy 25% növekedés
  - Kálium > 6 mmol/L vagy 25% növekedés
  - Foszfát > 4.5 mg/dL vagy 25% növekedés
  - Kalcium < 7 mg/dL vagy 25% csökkenés
- **Klinikai TLS:** a fenti+ egy tünet az alábbiak közül - a tünetek az egyes ioneltérések következményei: a kezelés megkezdése után 48-72 h-val
  - Vesefunkció romlás
  - Gasztrointesztinális tünetek (hányinger, hányás, hasmenés)
  - Neurológiai tünetek (letargia, myalgia, izomgörcsök, görcsrohamok, stb.)
  - Szívritmuszavar, vagy hirtelen szívhalál



# Tumorlízis szindróma, terápia

Megelőzni egyszerűbb, mint kezelni!

Rendszeres laborellenőrzés (vesefunkció, LDH – akár naponta többször)

- Predisponáló tényezők:
  - Hyperuricaemia
  - Beszűkült vesefunkció
  - Idős életkor
  - Klinikailag agresszív betegségek esetén (high-grade NHL, ALL, AML, Burkitt-ly.)
    - Akut leukaemiák FVS > 100 G/l
    - Lymphomák magas LDH, >10 cm bulky betegség

A hematológiai kezelés megkezdése előtt 24 órával erélyes hidrálás (>3 liter diuresis)

Allopurinol 600-800 mg/nap (xantin-onxidáz gátlása) már 2-3 nappal korábban

Rasburicase 0,2 mg/tkg (rekombináns urát-oxidáz)

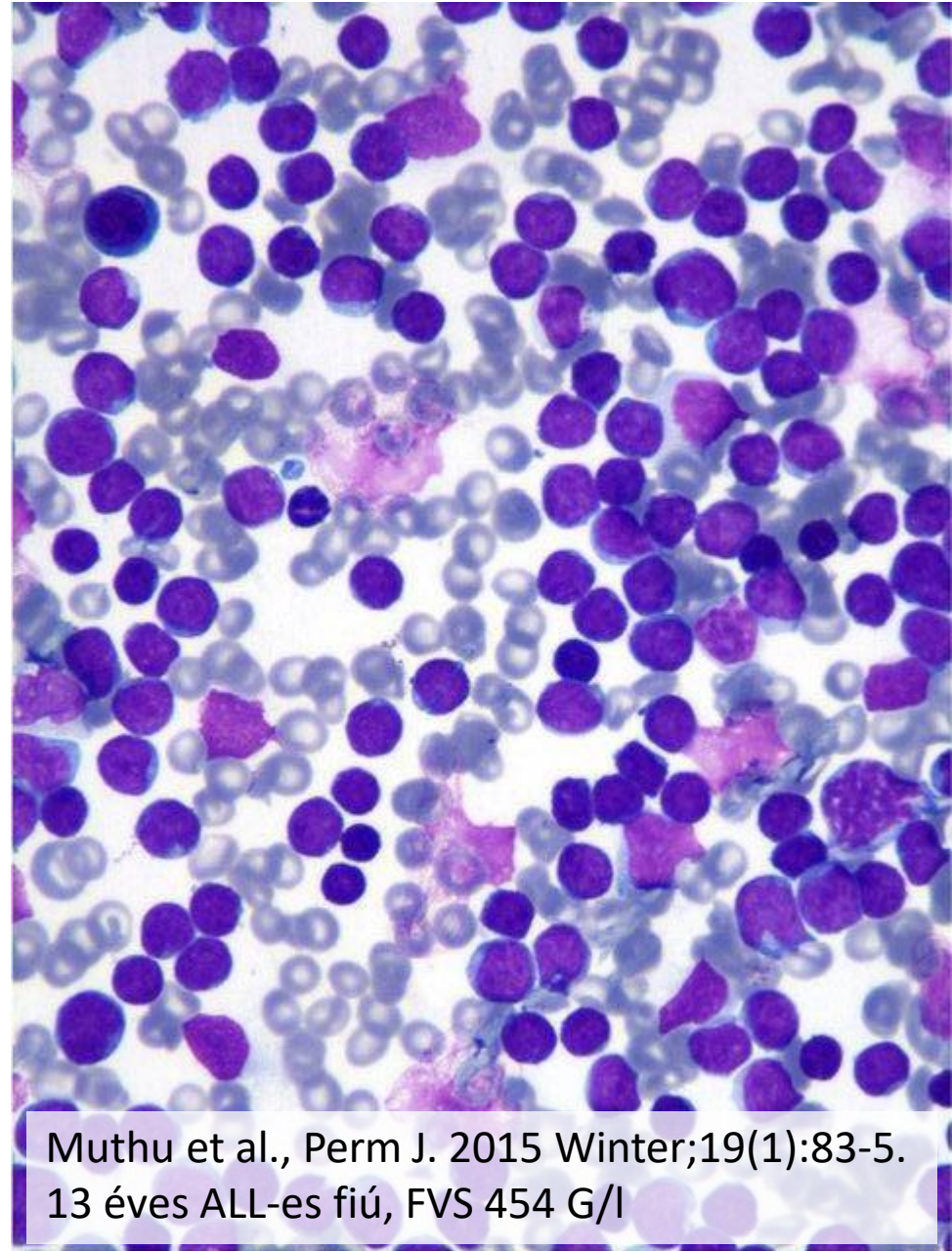
Febuxostat

Ionkorrekciók

Akut veseelégtelenség esetén dialízis

# Leukostasis

- Leukaemiák esetén, ritka jelenség
- FVS > 100 G/l - hyperviszkozitás
- Tipikusan: ALL: > 500 G/l
  - AML: > 300 G/l
- **Patomechanizmus:** blastok magas száma és alacsony deformabilitása felelős elsősorban a hyperviszkozitásért és a szöveti hypoxiáért (proinflammatorikus környezet/citokinek - TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  - endotél-károsodás)



Muthu et al., Perm J. 2015 Winter;19(1):83-5.  
13 éves ALL-es fiú, FVS 454 G/l

# Leukostasis - tünetek

- Pulmonális: tachypnoe, dyspnoe, nehézlégzés, köhögés, ARDS
  - CT/ rtg: diffúz interstitialis infiltrátum
- KIR: fejfájás, szédülés, fülzúgás, szikralátás, tudatzavar, esetleg fokális neurológiai tünet, reperfüziós agyvérzés
- Szemészeti jelek: papilla oedema, retina bevérzés, retinopathia
- végtag-ischaemia, avascularis csont-nekrózis
- Priapismus
- jobb kamra terheltség EKG jelei, szívinfarktus, szívelégtelenség
- hasfájás, melena (ischaemiás bél-infarktus)
- Akut veseelégtelenség
- DVT

# Leukosztázis – kezelés – nincs standardizált irányelv

- Alapja a **cytoredukció** – mechanikai/farmakológiai
- Hyperhidrálás
- VVT-transzfúziók visszafogása
- Leukocytapheresis: 30-60%-kal csökkenthető a fvs
  - Tünet esetén II/2b, tünet nélkül III/2c
- indikációk: tüdő vagy idegrendszeri tünet, vagy FVS > 500 G/l ALL-ben, > 300 AML-ben
- kontraindikáció: coagulopátia, shock, anuria
- **Vércsere**: főleg csecsemőkben, kisdedekben, illetve akiknél kontraindikált az apheresis
- **Cytoreduktív** gyógyszeres kezelés: LD-AraC/HU

# Lázás neutropénia

- Definíció:  
38,3<sup>0</sup>C-nál magasabb testhőmérséklet, vagy legalább egy órán át 38<sup>0</sup>C–nál magasabb hőmérséklet,  
ÉS  
ANC < 0,5 G/l, vagy 48 órán belül lecsökken
- Hematoonkológiai betegek 80%-a, az 5-20% mortalitás az utóbbi években csökken a hatékony kezelések miatt

# Lázás neutropénia - diagnózis

- Kvalitatív vérkép, metabolikus panel, gyulladáshoz köthető markerek
- Hemokultúra (szúrt+CVK)
- Mikrobiológiai leoltások – cél a kórokozó azonosítása
- Fizikális vizsgálat (szájüreg, bőr, tüdő, etc.)
- Képkeltő vizsgálatok
- Choi Wan Chan et al. 40,1% dokumentált eredet:
  - 20,2% bakteriális – 11,8% Gram-neg. – 7% E-Coli
    - 9,9% Gram-pos. – 5,1% mrSA
  - 19,9% gomba – 1,6% Candida albicans
  - Gastrointesztinális > alsó légúti > fej-nyak > bőr és lágyrész > katéter

## Stratification of neutropenia by severity and clinical context

Neutropenia stratification	ANC (x10 <sup>9</sup> /L)	Clinical context	Risk of infection
Mild	1.0-1.5	General good health	Usually none
		Associated disease, debilitated, malnourished.	Minimal to severe*
Moderate	0.5-1.0	General good health	Usually minimal
		Associated disease, debilitated, malnourished.	Moderate to severe*
Severe	< 0.5	<i>All clinical settings</i>	Moderate to severe

\*Often because of co-existent acquired immunodeficiency.

# Lázás neutropenia: Magas rizikójú vs. Alacsony rizikójú csoportok

**TABLE 1.** MASCC and CISNE Tools Used to Predict the Risk of Severe Complications From FN

Characteristic	Weight
MASCC Scoring System <sup>8</sup>	
Burden of FN with no or mild symptoms	5
No hypotension (systolic blood pressure > 90 mmHg)	5
No COPD	4
Solid tumor or hematologic malignancy with no previous fungal infections	3
No dehydration requiring parenteral fluids	3
Burden of FN with moderate symptoms	3
Outpatient status	3
Age < 60 years	2
CISNE Scoring System <sup>2</sup>	
ECOG performance status $\geq 2$	2
Stress-induced hyperglycemia $\geq 6.7$ mmol/L or $\geq 13.9$ mmol/L in diabetics or if on steroids	2
COPD	1
CVD	1
NCI mucositis grade $\geq 2$	1
Monocytes < 200/ $\mu$ L	1

Abbreviations: CISNE, Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CVD, cardiovascular disease; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FN, febrile neutropenia; MASCC, Multinational Association for Supportive Care in Cancer; NCI, National Cancer Institute.



# Lázás neutropénia - kezelés

- Antibiotikum – az első órában!

Mindig széles spektrumú legyen!: anti-pseudomonas hatású  $\beta$ -laktám (cefepim/piperacillin+tazobactam/carbapenemek)

- Monoterápia ugyanolyan hatékony mint a kombinált kezelés (carbapenem, ceftazidim, cefepim)!
- Aminoglikozid/fluorokinolon/vancomycin hozzáadása rezisztencia gyanú esetén
- Vancomycin hozzáadása: igazolt MRSA infekció, igazolt katéterinfekció, Clostridium diff., szepszis )

# Lázás neutropénia - kezelés

## Antifungális terápia

Igazolt gombainfekció, vagy 4-7 nap alatt nem javuló tünetek és negatív hemokultúra esetén

Azolok (fluconazol, voriconazol, isavuconazol), Echinocandinek (caspofungin), Amphotericin B

Kezelés hossza: (naponta labor, 4 óránként lázmérés)

Alacsony rizikójú páciens: 48 órája láztalan, ANC >500 - kezelést el lehet hagyni

Magas rizikójú páciens: 48 órája láztalan, tünetmentes, ANC >500, **+negatív hemokultúra** – a kezelés elhagyható

# Lázás neutropénia - kezelés

Granulocytá kolónia-stimuláló faktor

Nem rutinszerű az alkalmazása

Morbiditást nem csökkenti egyértelműen, de a mortalitást, a neutropénia idejét és a kórházi tartózkodást igen

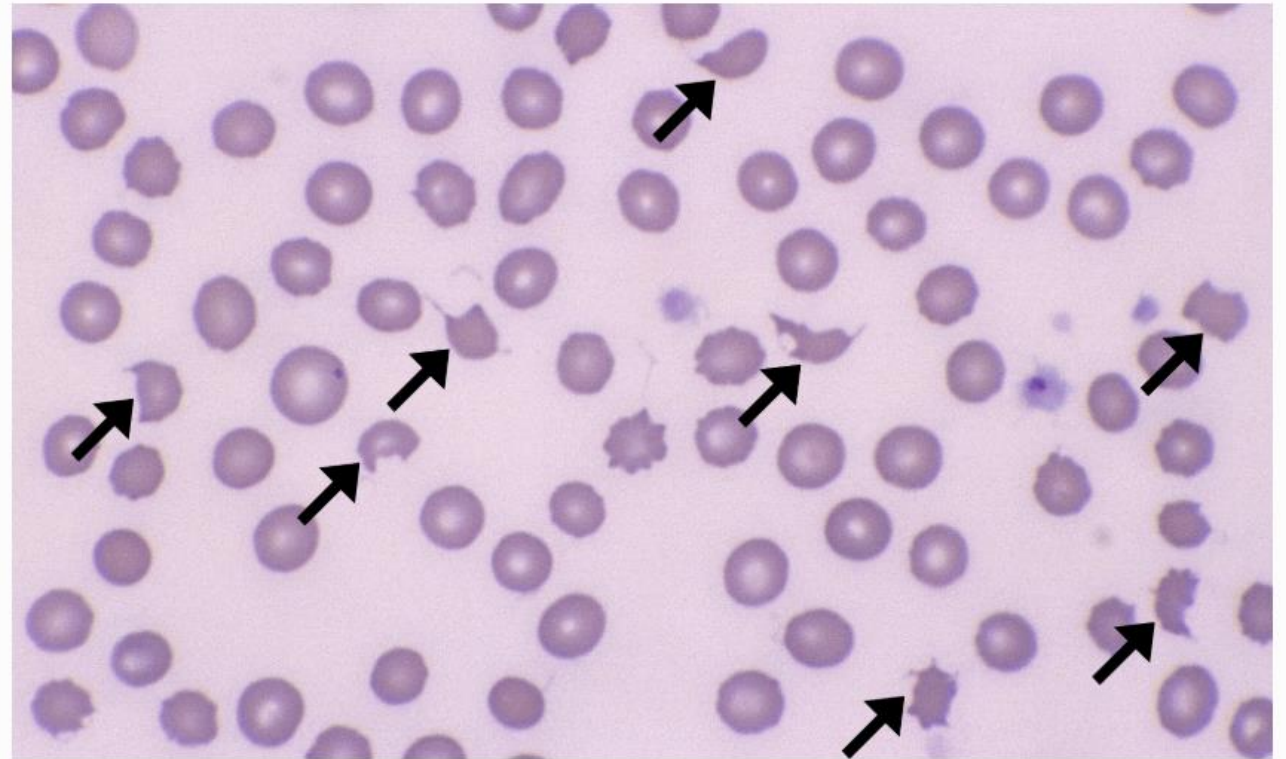
Ha a beteg korábban nem kapott G-CSF-et, és magas rizikójú (korábbi neutropénia, >65 év, szepszis, ANC <0,1 G/l, elhúzódó neutropénia) mindenképp javasolt

# Thromboticus thrombocytopeniás purpura

- Microangiopathiás haemolyticus anaemia
- A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type-1 repeats, member 13 (ADAMTS13) súlyos hiánya jellemzi
- Ultra-nagy VWF multimerek thrombocytákhoz való hyperadhezivitása thrombusképződéshez vezet
- Legtöbbször szerzett, autoantitestek az ADAMTS13-ral szemben (immunmediált TTT –iTTP), öröklött formája ritka
- Az első akut epizód felnőttkorban jelentkezik
- Gyors felismerése és a megfelelő kezelés megkezdése kritikus a betegség prognózisában

# Thromboticus thrombocytopeniás purpura

- Microangiopathiás haemolyticus anaemia (shistocyták legalább 1%) ÉS súlyos thrombocytopenia < 30 G/l
- Neurológiai tünetek, veseérintettség, más szervek ischaemiája
- ADAMTS13 aktivitás < 10%
- antiADAMTS13 IgG 75-80%
- Reticulocyta ↑
- LDH, indirekt bilirubin ↑
- Haptoglobin ↓
- Coombs-teszt negatív

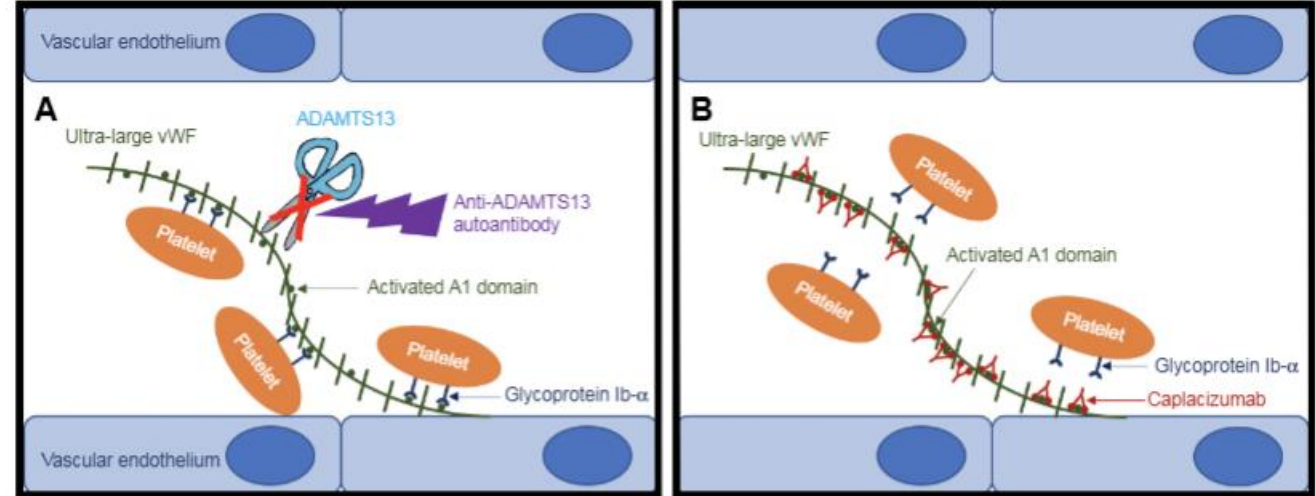


# Thromboticus thrombocytopeniás purpura

- Trigger folyamatok:
  - Bakteriális fertőzések
  - Autoimmun betegségek – SLE, APL-sy.
  - Várandósság
  - Gyógyszerek: mitomycin C, cyclosporine, quinine, clopidogrel, ticlopidin)
  - HIV
  - Pancreatitis
  - Daganatos megbetegedések
  - SARS-CoV-2 vakcina

# Thrombotic thrombocytopenic purpura - kezelés

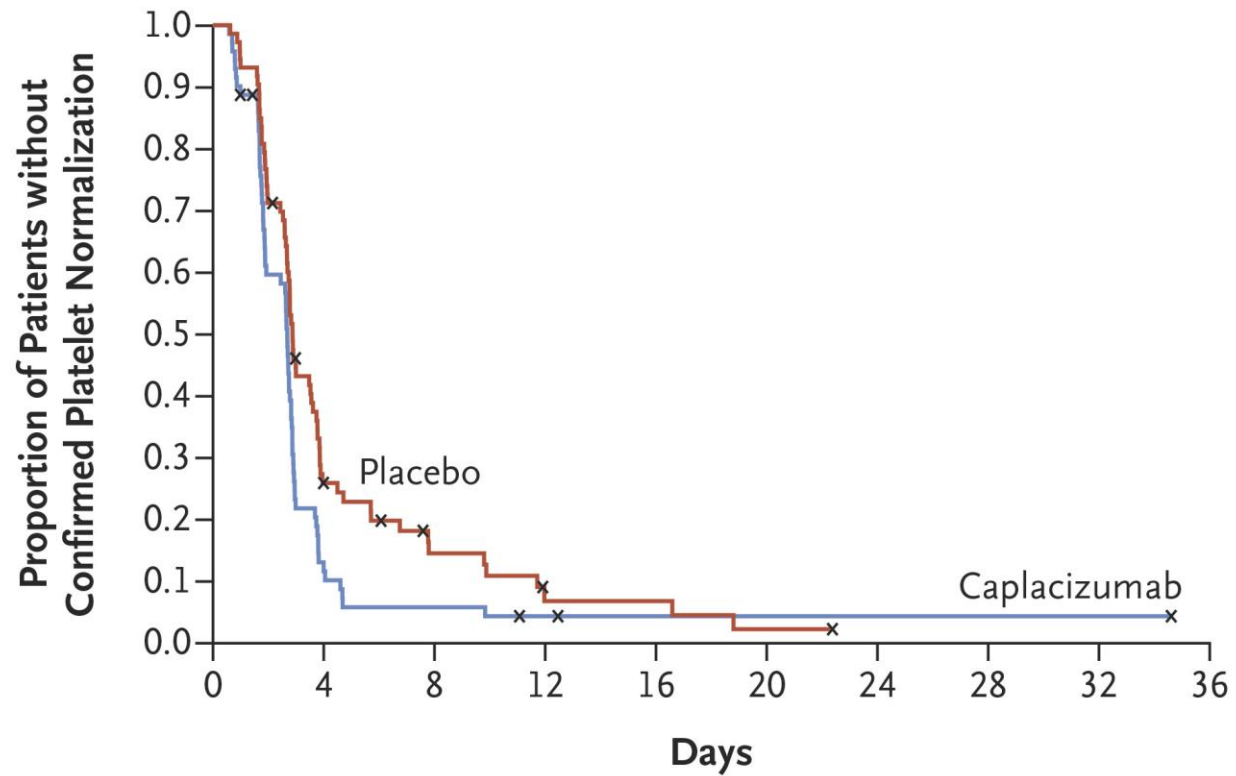
- Terápiás plazmacsere
- Anti-ADAMTS13 autoantitestek szuppressziója: szteroid és/vagy rituximab
- Microthrombus képződés gátlása: caplacizumab – HERKULES



**Figure 1** The mechanism of action of caplacizumab.

**Notes:** (A) The pathogenesis of aTTP; the presence of anti-ADAMTS13 autoantibodies inhibits the proteolytic cleavage of ultra-large vWF multimers by ADAMTS13, which results in the aggregation of platelets through GPIIb- $\alpha$  receptors and the activated A1 domain of the vWF causing microvascular thrombosis and ischemic organ damage. (B) Caplacizumab blocks the platelet and ultra-large vWF interaction by binding to A1 domain of vWF.

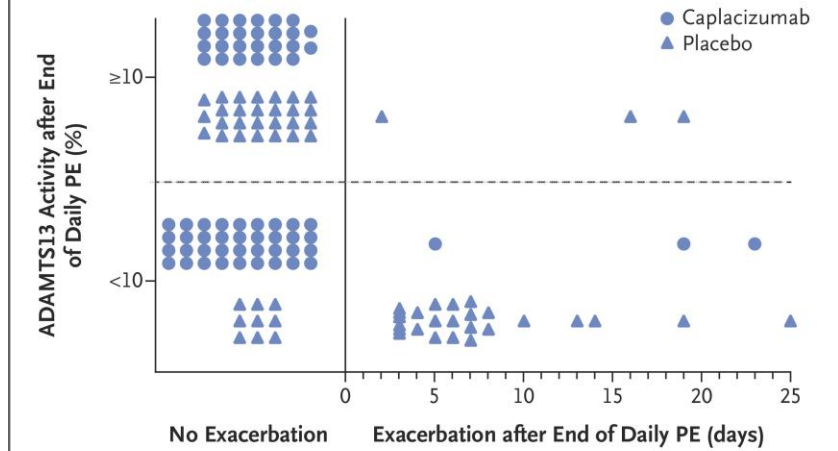
**Abbreviations:** aTTP, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura; GPIIb- $\alpha$ , glycoprotein IIb-alpha; vWF, von Willebrand factor.



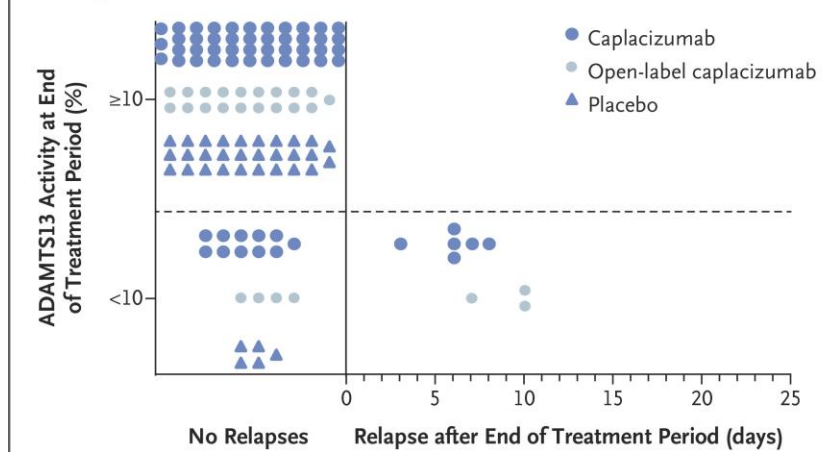
**No. at Risk**

Placebo	73	17	8	3	3	1	0			
Caplacizumab	71	9	4	2	1	1	1	1	1	0

**A Exacerbations during Trial Treatment Period**



**B Relapses after End of Trial Treatment Period**





# Disszeminált intravascularis coagulatio

- Az alvadási rendszer kontrollálatlan aktivációjával járó, életveszélyes kórkép
- Hyperfibrinolysis, thrombocyták és alvadási faktorok konzumpciós felhasználásával jár
- Fokozott vagy szupprimált fibrinolysis masszív vérzéshez vagy thrombózishoz vezet
- Súlyos szöveti károsodás (égés, pancreatitis, stroke)
- Fertőzések (szepszis, vírusinfekciók)
- Szülészeti komplikációk (abruptio placentae, HELLP, eclapmsia)
- Májbetegség, toxikus és immunológiai reakciók (GVHD, kígyóméreg, szervkilökődés)
- Daganatos betegségek (AML – TF, cancer prokoaguláns, citokinek; APL - tPA, ALL – aszparagináz alkalmazásával)

# Disszeminált intravasculáris coagulatio - klinikum

- Heterogén klinikai megjelenés
  - vérzéses szövődmények (életveszélyes KIR, intra-alveoláris vérzés)
  - thrombembóliás komplikáció

	ISTH	JMHV	JAAM	SCORE
Clinical symptoms	NC	Organ failure	NC	1
SIRS criteria	NC	NC	0–2 criteria	1
			≥3 criteria	1
Platelet count	>100 × 10 <sup>9</sup> /L	NC	≥120 × 10 <sup>9</sup> /L	0
	50–100 × 10 <sup>9</sup> /L		80–120 × 10 <sup>9</sup> /L	1
	<50 × 10 <sup>9</sup> /L		/	2
			<80 × 10 <sup>9</sup> /L	3
D-dimers or FDPS	No increase Moderate increase Severe increase	FDPS (≥)20	≤10 µg/mL	0
			10–25 µg/mL	1
			/	2
			≥25 µg/mL	3
PT increase or PT ratio	<3 s	1.25–1.67	<1.2	0
	3–6 s	>1.67	≥1.2	1
	>6 s		2	
Fibrinogen	≥1 g/L	NC	>1.5 g/L	0
	<1 g/L		1.0–≤1.5 g/L	1
			<1.0 g/L	2
<b>Diagnosis of DIC</b>	≥5 points	≥4 points	≥4 points	

Scores for DIC diagnosis. ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis; JMHV: Japanese Ministry of Health and Welfare; JAAM: Japanese Association for Acute Medicine; FDPS: fibrin degradation products; NC: not considered

# Disszeminált intravascularis coagulatio - terápia

- Alapbetegség kezelése
- Szupportív terápia: transzfúzió
  - Tct transzfúzió > 50 G/l (ha nincs vérzés, 10-20 G/l)
  - FFP > 1,5 g/l
- Ha TE predomináns: LMWH/UFH profilaxis > 30G/l tct
  - Antithrombin koncentrátum AT akt. 80-120% (asparagináz adásakor)

# Vena cava superior szindróma

VCS extravascularis kompresszió és/vagy intravascularis thrombózisa miatt kialakuló obstrukciója

- 70-80%-ban malignitás áll a háttérben!
- Leggyakrabban: Tüdőrák
  - Non-Hodgkin lymphoma, thymoma
  - Mediastinalis térfoglalás

# Vena cava superior szindróma

Korai tünetek: dypnoe, mellkasi fájdalom, száraz köhögés, stridor, arc, periorbita, felső végtagok, törzs ödémája, plethora, kitágult vénák törzsön, arcon, felső végtagokon

Később: Horner-sy., látászavarok, letargia, zavartság, cyanosis, tachycardia, tachypnoe, súlyos esetben légzési elégtelenség, görcsroham, stupor, kóma

Diagnózis: mellkas röntgen, CT/ MRI

# Vena cava superior szindróma



# Vena cava superior szindróma kezelése

## Tüneti terápia

Ágynyugalom, oxigénterápia

Iv. Folyadékterápia felső végtagon tilos!

Kortikoszteroidok

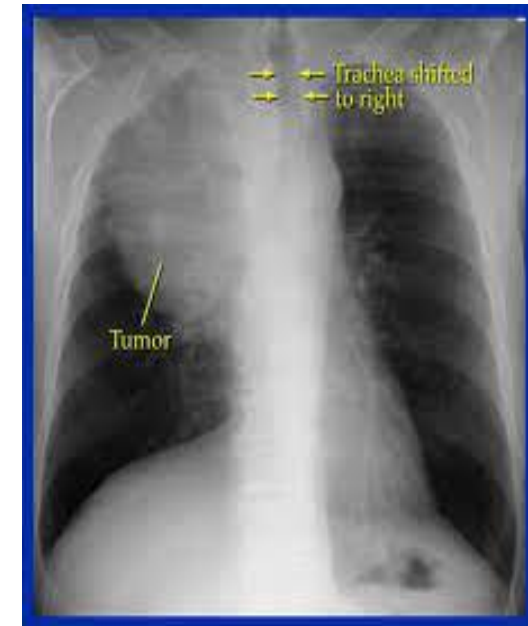
Diureticumok

Thrombolízis, illetve antikoaguláns terápia bellítása

Specifikus terápia: Daganat típusától függően kemoterápia vagy sürgős besugárzás

Trombózis esetén trombolízis

Stent implantáció, bypass műtét



# Gerincvelői kompresszió

Tumoros betegek akár 10%-ban!

Leggyakrabban prostata, emlő, illetve tüdőtumor gerincáttétei során (akár 20%-ban)

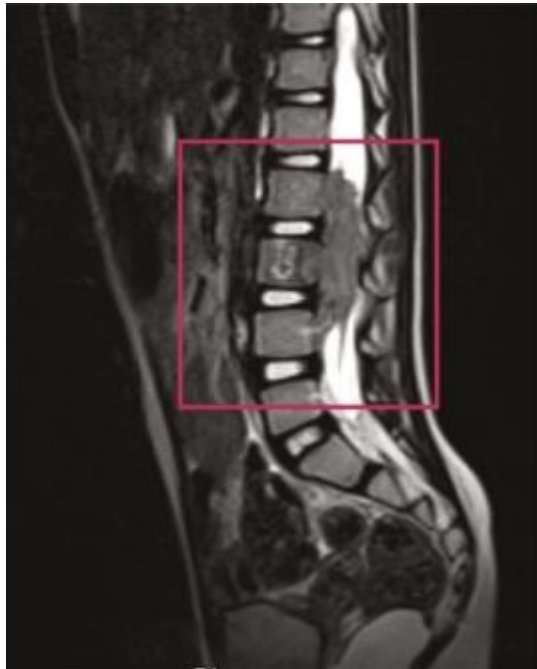
Azonnali ellátást igényel!

**Minél hamarabb kerül felfedezésre, annál jobb a prognózis!**

Irreverzibilis neurológia károsodás jöhet létre, ha nem kezeljük időben!



Leggyakrabban a thoracalis szakasz érintett, de 50%-ban több régióban is megjelenhet!



# Gerincvelői kompresszió klinikuma

## Friss hátfájdalom!

Kezdetben lokális, később kiterjedtebb  
Jellemzően egyre intenzívebbé válik  
Fekvő helyzetben gyakran rosszabb  
Hetekkel megelőzi a többi tünetet!

Izomgyengeség (akár 80%-ban)

Később neurológia deficit tünetei

Vizelési és székelési problémák

Paraparesis, paraplegia

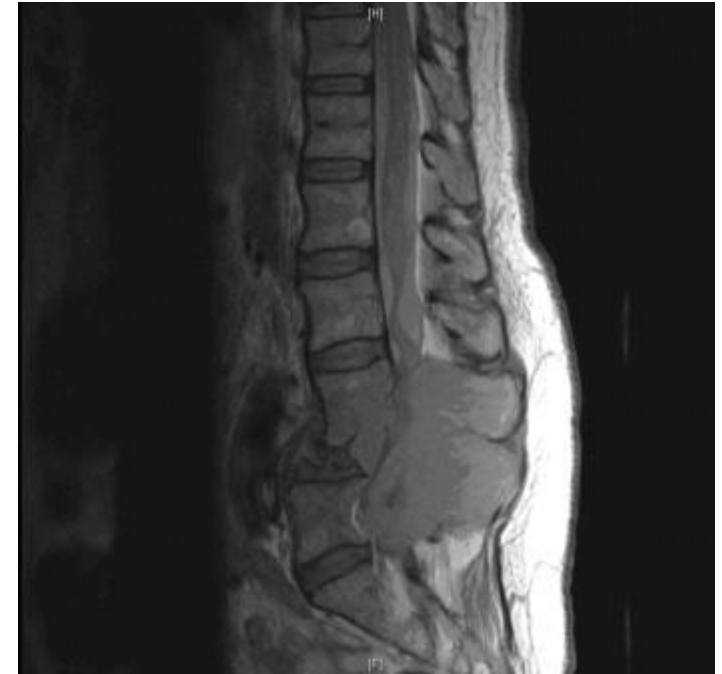
Szenzoros zavarok

# Gerincvelői kompresszió diagnózisa

Diagnózisban gold standard a nem-kontrasztos MRI!

Ha MRI nem áll rendelkezésre CT-myelográfia javasolt.

Klinikum!



# Gerincvelői kompresszió kezelése

Primer kiváltó ok kezelése, megelőzés!

Csontáttétek kezelés (biszfoszfonát, denosumab)

Tüneti kezelés

Fájdalomcsillapítás

Paresis, plegia esetén kortikoszteroidok

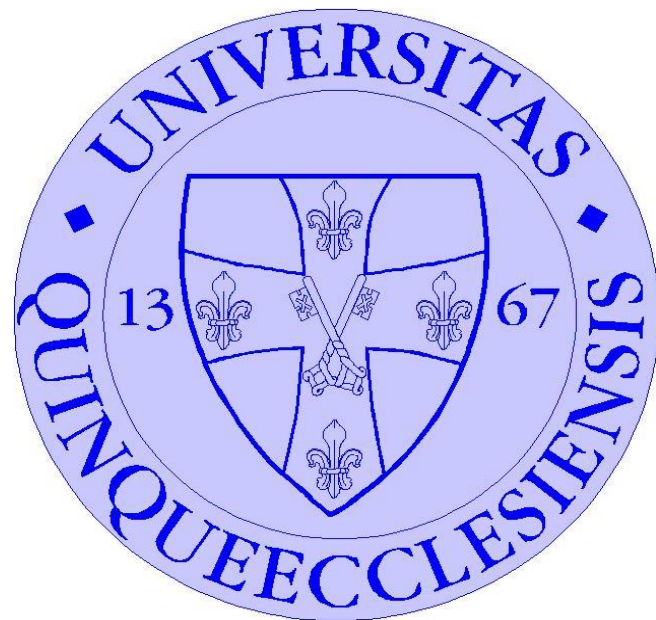
Trombózisprofilaxis

Székrekedés kezelése

# Gerincvelői kompresszió kezelés

Instabil gerinc, patológiás törés: azonnal gerincsebészeti beavatkozás, dekompresszió, laminectomia, stabilizáció szükséges

Korábban stabil gerinc (nincs törés, csontfragmentum) esetén csak radioterápiát javasoltak, napjainkban sebészeti dekompresszió + sugárterápia az ideális választás



*Köszönöm a megtisztelő figyelmet!*