



Några trombocytopenirelaterade syndrom

DIC, aHUS, HIT, TTS

Och

Ärftliga trombocytopenier

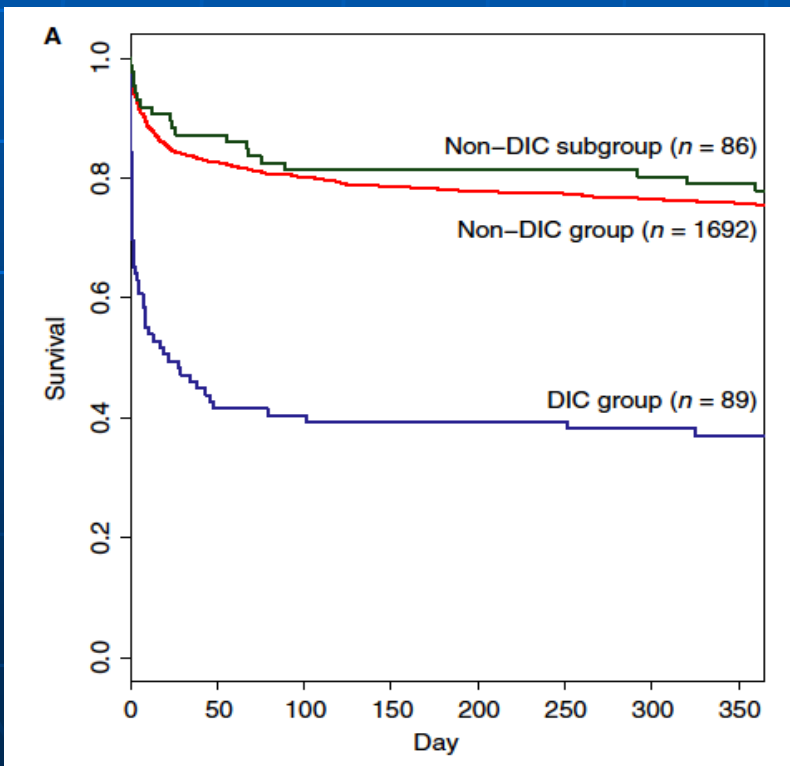
Lite om DIC syndrom

Disseminated Intravascular Coagulation Disseminated Intravascular Coagulopathy

- Patologisk aktivering av koagulation
- Ökad fibrin deposition: trombos
- Multioorgan skador
- Konsumtion av trombocyter och koagulationsfaktorer: svår blödning
- Trombos och blödning samtidigt
 - Blödning, njursvikt, leversvikt, respinsuff, skock....

Klinik av DIC

Trombos + blödning
Svår DIC vid sepsis = mycket hög mortalitet



(Hjorleifsson, Acta Anaesth Scand, 2015)

DIC ETIOLOGI

SJUKDOM SOM KAN LEDA TILL DIC

SEPSIS
30-51%

TRAUMA
45%

CANCER

GRAVIDITET

PANKREATITIS

LEVERSJD

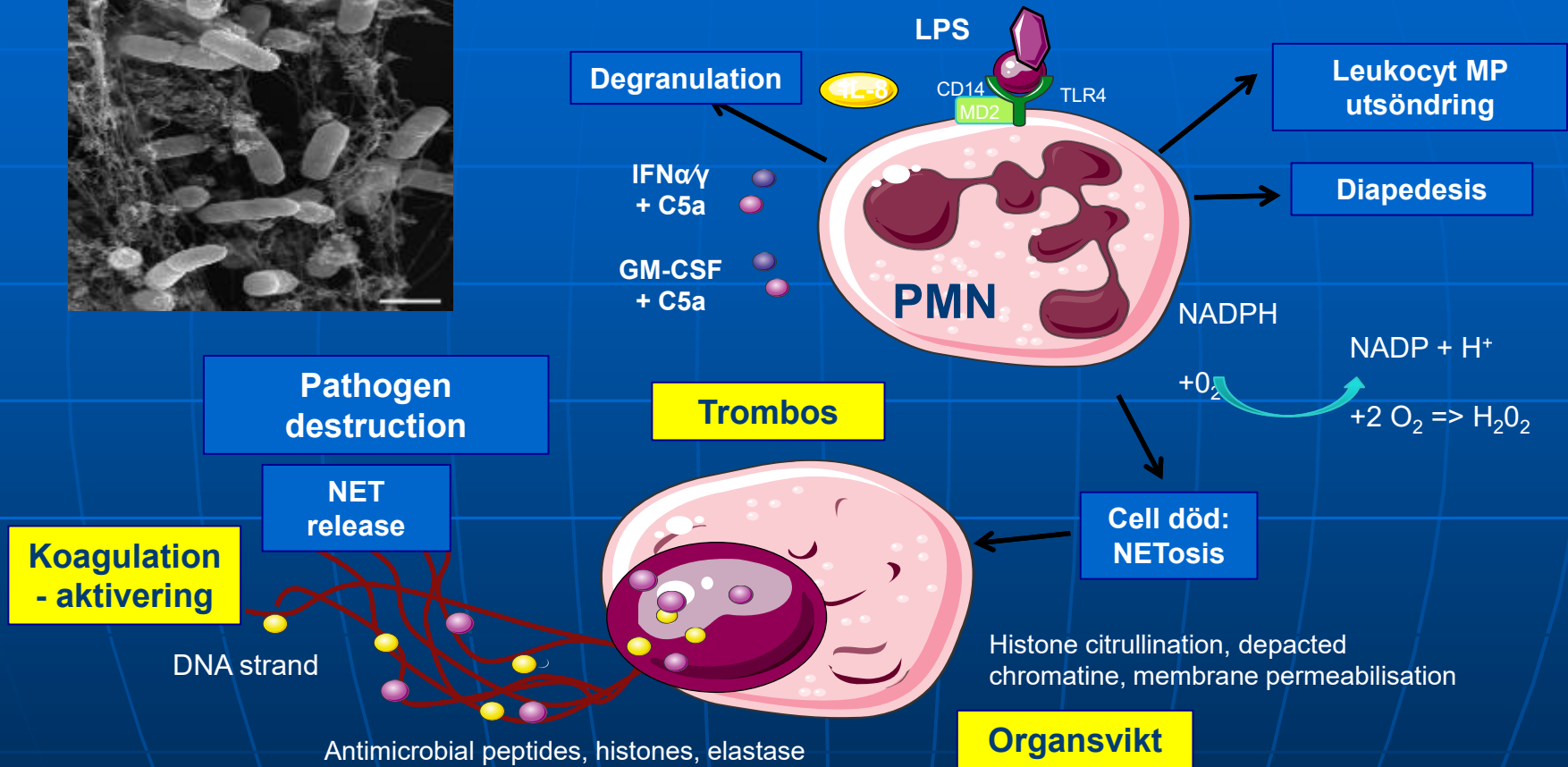
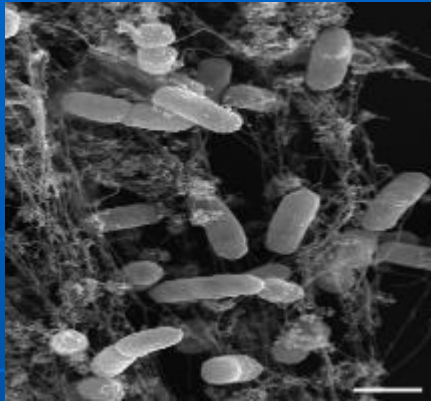
**ORMBETT/
FÖRGIFTNING**

En del av SIRS

Systemic Inflammatory Response Syndrome

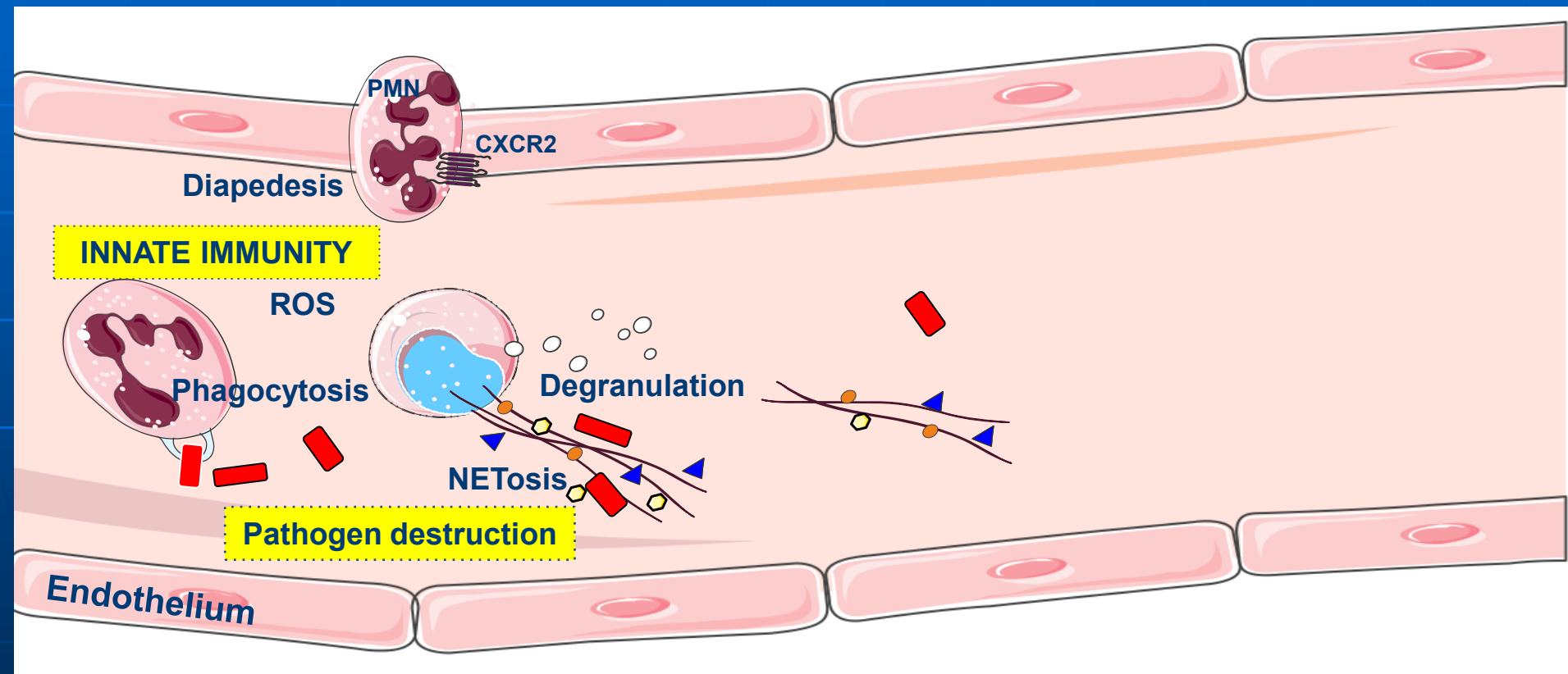


DIC PATOGENES NEUTROFILA MELLAN IMMUNITET OCH KOAGULATION





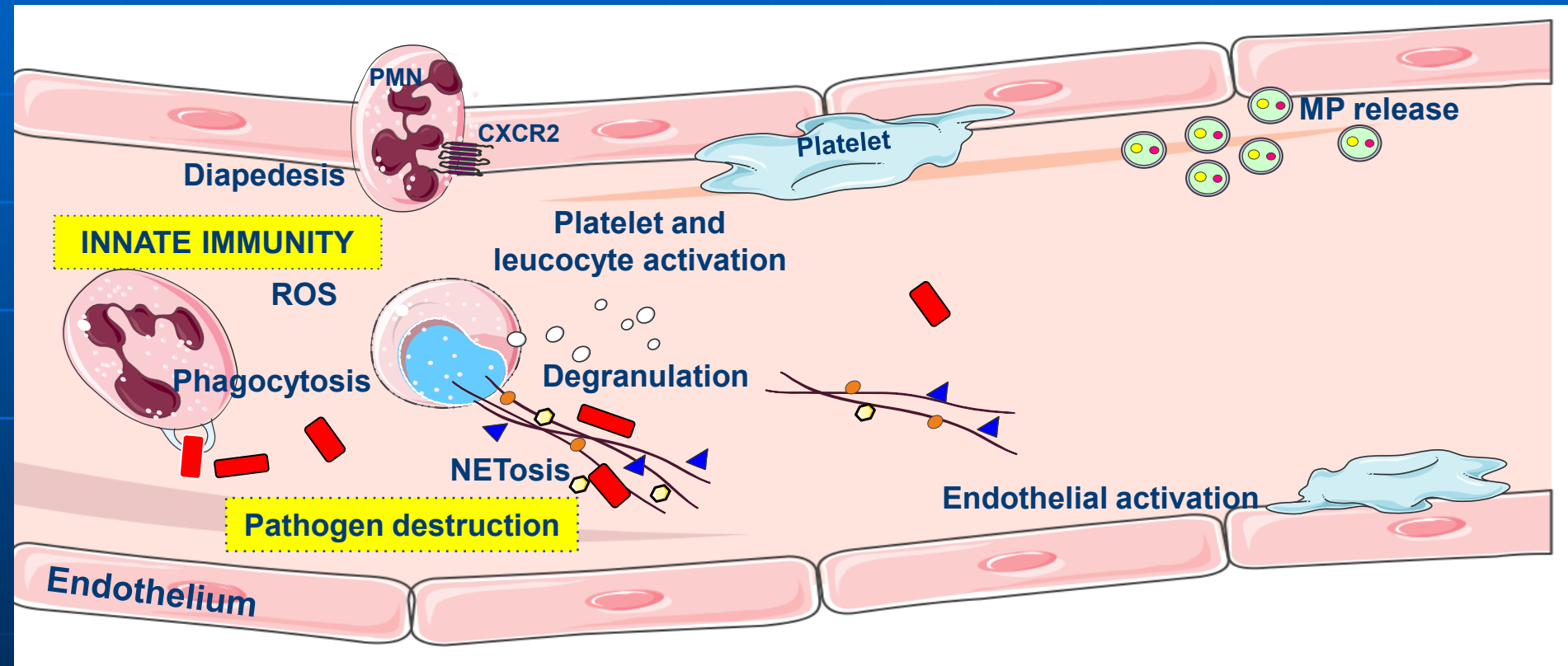
IMMUNOTROMBOS FRÅM IMMUNFÖRSVAR TILL DIC



- Bacteria
- MPO
- NE
- Histone



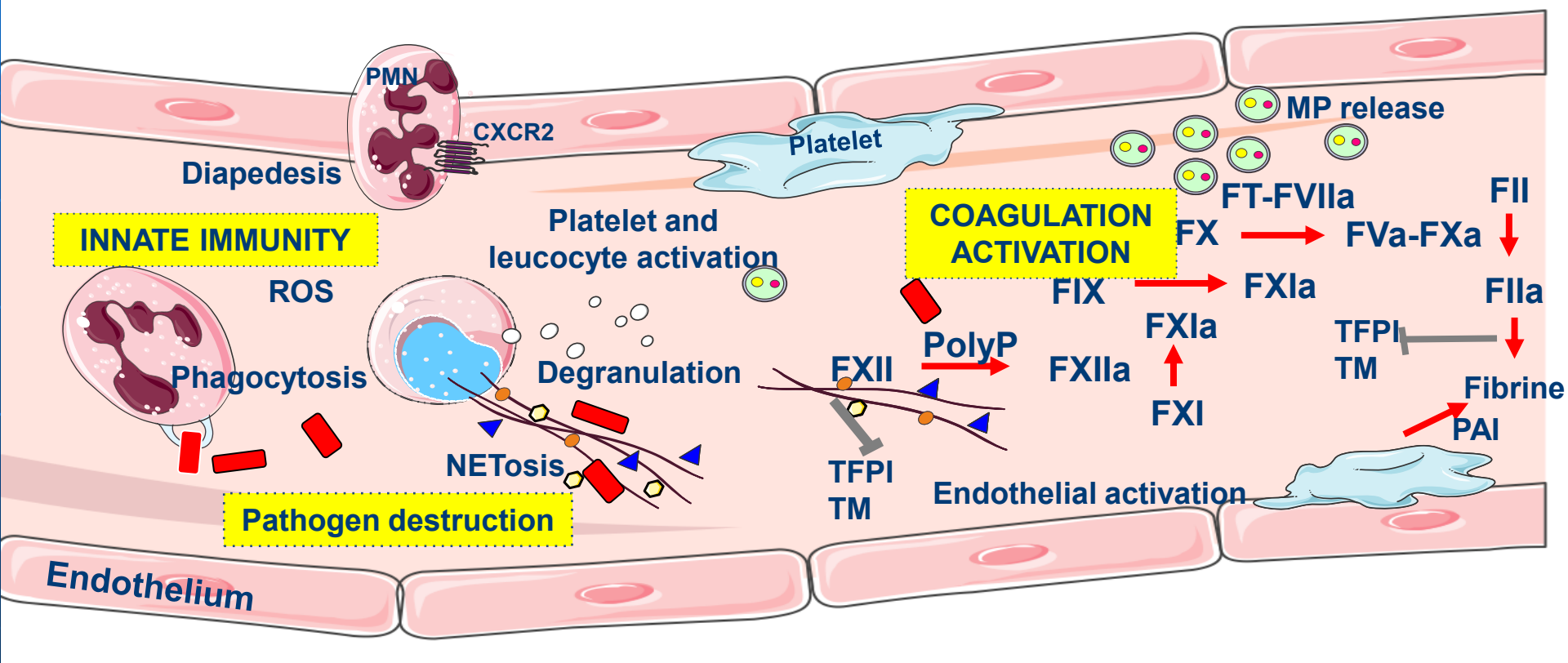
IMMUNOTROMBOS FRÅM IMMUNFÖRSVAR TILL DIC



-  Bacteria
-  MPO
-  NE
-  Histone



IMMUNOTROMBOS FRÅM IMMUNFÖRSVAR TILL DIC



- Bacteria
- MPO
- NE
- Histone

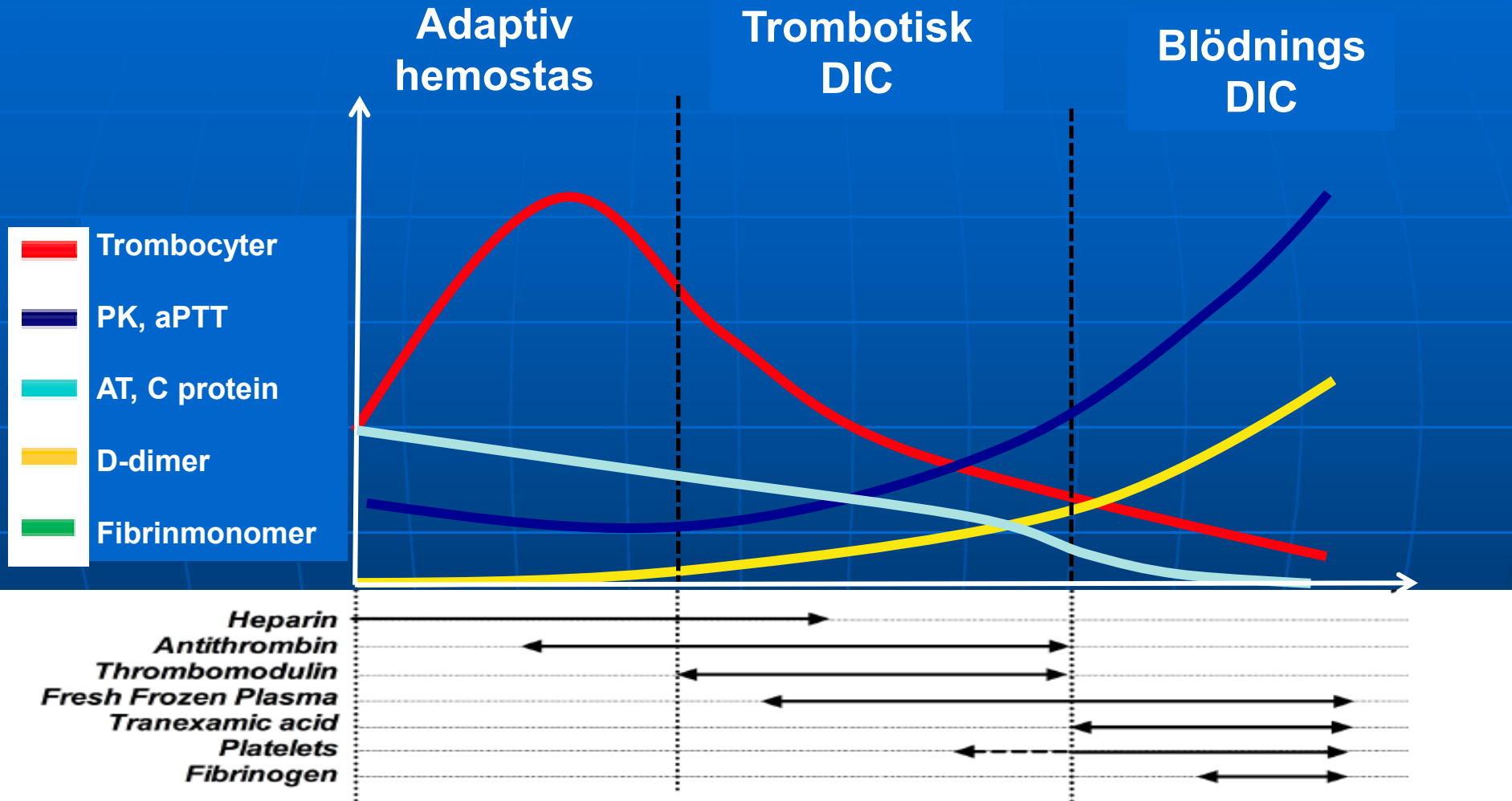
Diagnos av DIC syndrom

- Klinik kan vara akut eller kronisk
- Ca 1% av inneliggande patienter på sjukhus har DIC
- Trombocytopeni och
- Förlängd PK och APTtid, lågt antitrombin, lågt fibrinogen?, högt löslig fibrin och D-dimer
- Olika DIC score finns

Behandling av DIC syndrom

- Akut behandling av grundsjukdomen om möjligt
- Handläggning alltid i samråd med koagulation/hematologikonsult
- Mycket försiktig behandling av trombos/blödning med samtidigt monitorering av lab och klinik
 - Om blödning: Trombocyttransfusion? Plasma? Fibrinogen?
 - Om trombos med multiorgansvikt: Heparin infusion?
 - Om mildare klinik: överväg LMWH

Anpassa din behandling



Lite om aHUS

Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

- Sällsynt allvarlig tillstånd
- Okontrollerad komplementaktivering
- Trombotisk mikroangiopati med akut njursvikt
 - trombocytopeni, blödning, hemolys och diarré, multiorgan svikt.
- Liknar TTP kliniskt och labbmässigt men helt annan mekanism
 - Plasmid score negativ (lågrisk)
 - Lindrigare trombocytopeni
 - Svårare akut njursvikt
 - normal ADAMTS13 konc.

Njure-TMA

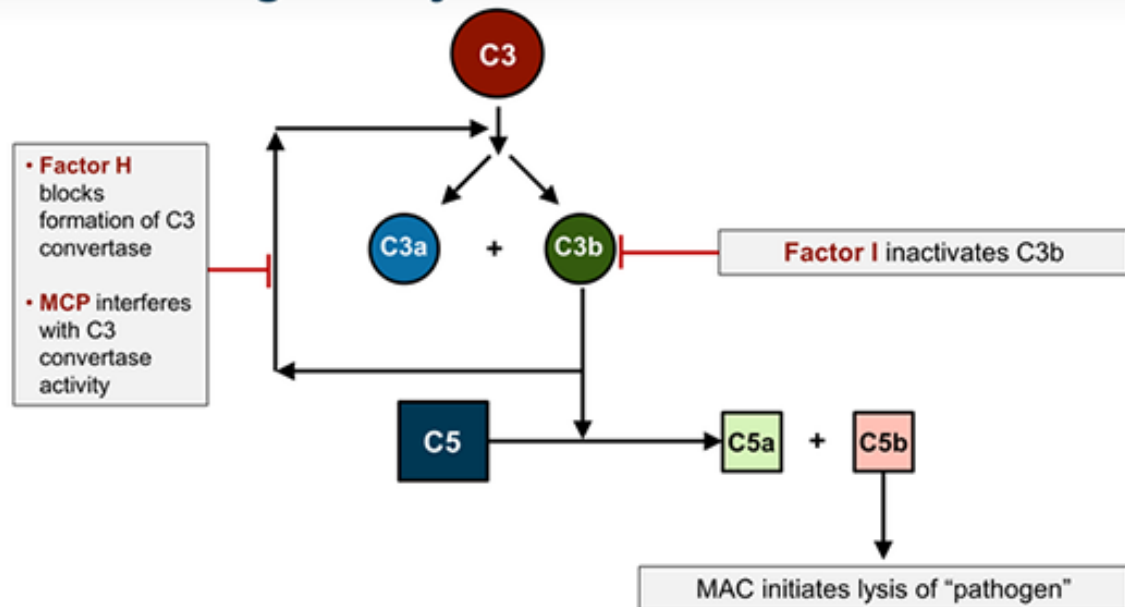
Defekt i reglerande komponenter:

Ärftlig mutation

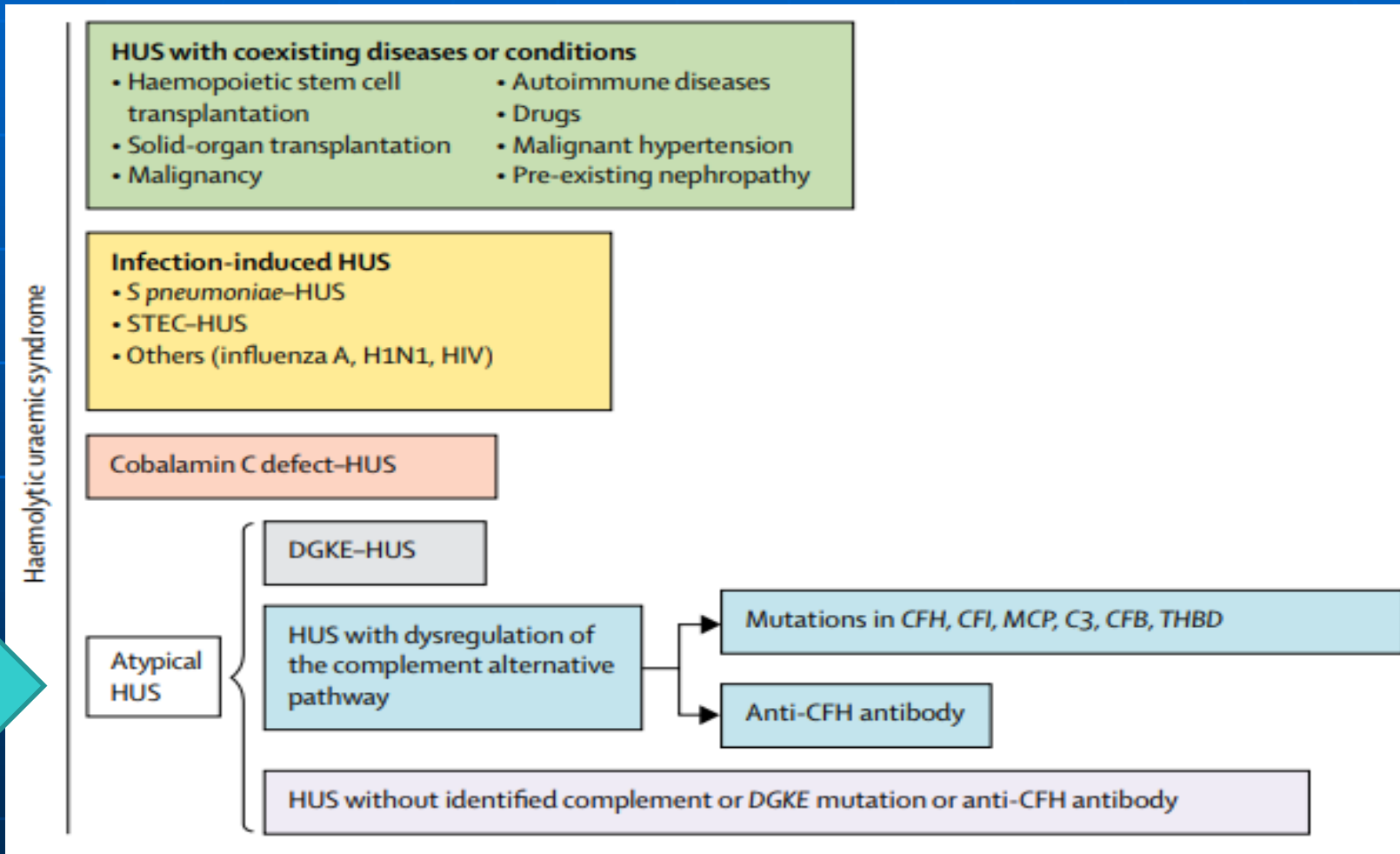
Förvärvad mutation

Autoimmunitet

Alternative Complement Pathway *Some Regulatory Factors*



Vad orsakar HUS



Handläggning av aHUS (njur-TMA)

Utredning

- Utesluta aTTP (klinik och lab)
- Utesluta sekundär HUS
 - ANA, dsDNA-ak, fosfolipid ak
 - Proteinelektrofores (M-komponent?)
 - Shigatoxin i feces
 - Homocystein (högt vid ärftlig cobalamin C brist)
 - Anamnes malignitet eller stem-cell transplantation
- Plasma C3 konc (lågt)
- Faktor H och anti-faktor H

Behandling

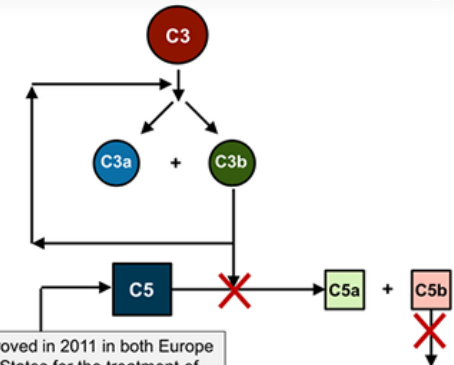
- Stoppa plasmaferes (undantag finns)
- Ge C5-blockerare
- Behandla akut njursvikt
- Normalisering av TMA parameter inom 10 dagar
- Förbättrad njurfunktion inom 2-3 veckor
- Samråd med kollegor njurmedicin, klinisk genetik och pediatriken om fortsatt genetisk utredning

C5 blockerare vid Behandling av aHUS

- Samtidigt behandling av bakomliggande sjukdom
- Minskar risken för terminal njursvikt från 60% till 10%
- Effekten kommer inom dagar-veckor
- 10 000 x ökad risk för meningocock infektion
- Ge vaccination **och** Pc-profylax
- Kan behövas under längre period?
- Kan byta till långverkande C5-blockerare ravulizumab??

Eculizumab

A Monoclonal, Humanized Antibody to C5



Barbour T, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:2673-2685^[5]; Zuber J, et al. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:643-657^[23]; Schmidtko J, et al. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:289-299.^[25]



Heparininducerad Trombocytopeni (HIT)

Heparin Inducerad Trombocytopeni HIT

Den vanligaste läkemedelsorsakad trombocytopeni

Paradoxen vid HIT

- Heparin som är en antikoagulantia orsakar svår trombostillstånd
- Heparinbehandling och trombocytopeni men oftast ingen blödning utan trombos
- Det räcker inte att sätta ut heparin



ad Tro
HIT

ikoagu

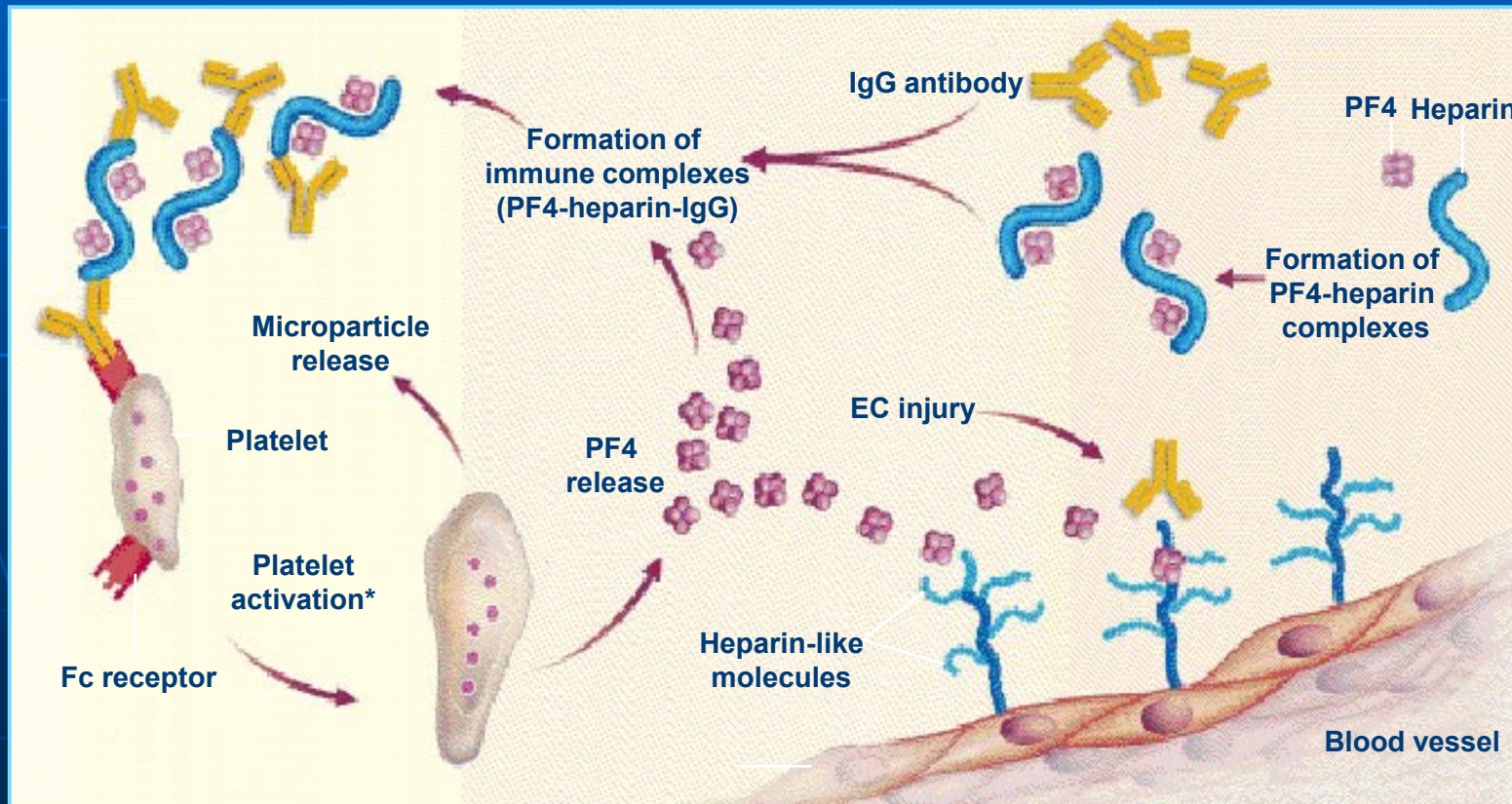
tromb
utan tro

ta ut he



Patofysiologi av HIT

- Immunkomplex-medierad trombocytaktivering
 - Platelet Factor 4 (PF4) + Heparin + IgG = trombocytaktivering och sedan koagulationsaktivering
 - Trombos: arteriell, venöst och i mikrocirkulationen
 - Trombocytopeni



HIT

hur vanligt är den?

- vid Heparintillförel: 1-4% och vid LMH 0,1-0,4 %.
- Kvinnor > män
- Kirurgi (ortopedi> kärt-kärl>allmän) > medicin > obstetrik
- OBS OBS. TYP 1 (benign) HIT
 - Lätt tidig trombocytopeni
 - Benign, icke immun, inga trombosor, kan gå tillbaka trots att Heparin fortsätts.



Diagnos: 4T-score (Lo et al 2006)

	2 poäng	1 poäng	0 poäng
Trombocytopeni	Tpk nedgång med > 50% från utgångsvärdet och lägsta tpk minst $20 \times 10^9/L$	Tpk nedgång med 30-50% från utgångsvärdet eller lägsta tpk $10-19 \times 10^9/L$	Tpk nedgång med < 30% eller lägsta tpk < $10 \times 10^9/L$
Tid (Antal dagar från exposition till dess trombocyterna börjar sjunka)	Mellan 5-10 dagar Alt. inom ett dygn vid förnyad exposition inom 3 månader*	Oklar tidsram eller tpk nedgång efter dag 10	< 5 dagar OBS! Förutsatt ingen exposition senaste 3 månaderna*
Trombos o dyl.	Ny trombos, hudnekroser, systemreaktion efter bolusdos heparin/LMH	Progressiv trombos, erytematösa hudlesioner, misstänkt ny trombos	Ingen trombos
Trombocytopeni - orsakad av HIT?	HIT är den <u>enda</u> tänkbara förklaringen till trombocytminskningen	Det finns andra tänkbara orsaker till trombocytminskningen än HIT	Det finns definitivt en annan orsak till trombocytopenin

Sammanräknat antal poäng:

6 – 8 poäng → Hög sannolikhet för HIT

4 – 5 poäng → Intermediär sannolikhet för HIT

0 – 3 poäng → Låg sannolikhet för HIT

Den femte T är TEST (labprover)

Lab diagnos HIT

■ Antigen test

- ger snabbt svar
- bra negativt prediktivt värde
- falskt positiva resultat – använd bara vid klinisk misstanke, inte för screening
- behöver bekräftas om positiv

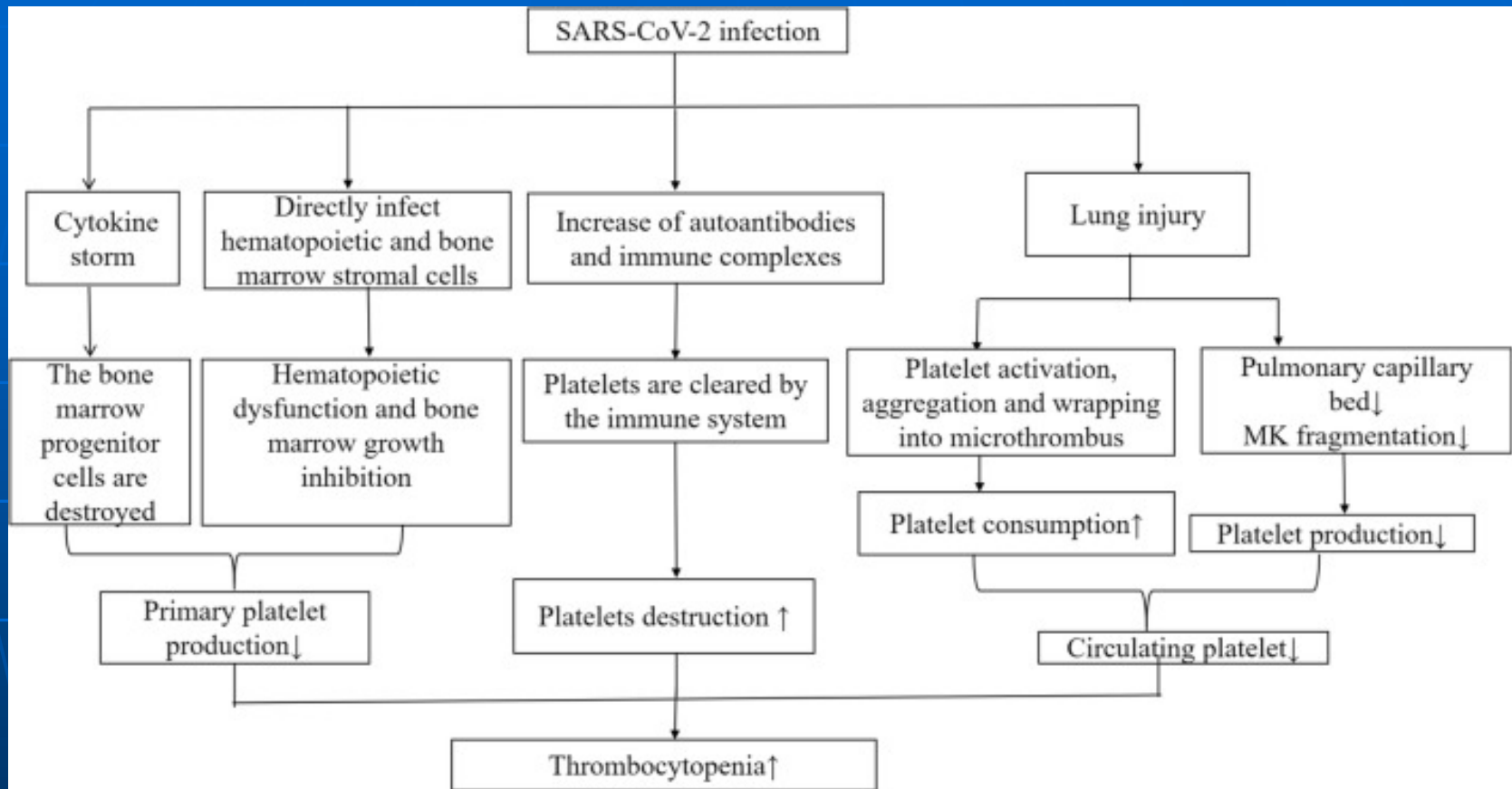
■ Funktionstest (trombocyttaggregation, HIPA eller SRA test)

- Tid och resurskrävande
- Om positiv bekräftar HIT
- Om negativ utesluter HIT

Behandling av HIT

- Stoppa heparin omedelbart
 - Räcker inte som akutbehandling (risk för fortsatt trombos)
- Ge annan antikoagulantia
 - Om bråttom
 - ge iv/sc behandling
 - Argatroban iv (Novastan) obs APTt monitorering
 - Bivalirudin iv obs APTt monitorering
 - Danaparoid (Orgaran) iv inf obs can behöva Xa monitorering
 - Fondaparinux sc inj obs ges enbart 7-10 dagar sedan byte
 - Inte bråttom
 - Ge peroral behandling
 - Fondaparinux (Arixtra)
 - Rivaroxaban (Xarelto)
 - Apixaban (Eliquis)

Covid-19 relaterad trombocytopeni



Andra hematologiska manifestationer:
Lymfopeni, leukopeni, hög D-Dimer

Covid-19 Vaccine relaterad TTS och ITP

- Bägge rapporterade efter adenovirus baserad vaccine, vanligast Vaxzevria ChadOx1-S (AstraZeneca)
- TTS (Trombos med trombocytopeni syndrom)
 - Arteriella och venösa trombosor inkl cerebrala och buk trombosor
 - Trombocytopeni
 - Autoantikropp mot PF4
 - 5-30 dagar efter vaccination
 - Patofysiologi som liknar HIT utan heparin
 - Risk 9 fall TTS per miljon dos vaccin
 - Hög mortalitet
 - Behandling: som HIT, IVIG?, Cortison? Rekommendationer finns.
- ITP post vaccine
 - 8 fall ITP per miljon dos vaccin



Ärftliga trombocytopenier vuxna patienter

Fall från Uppsala

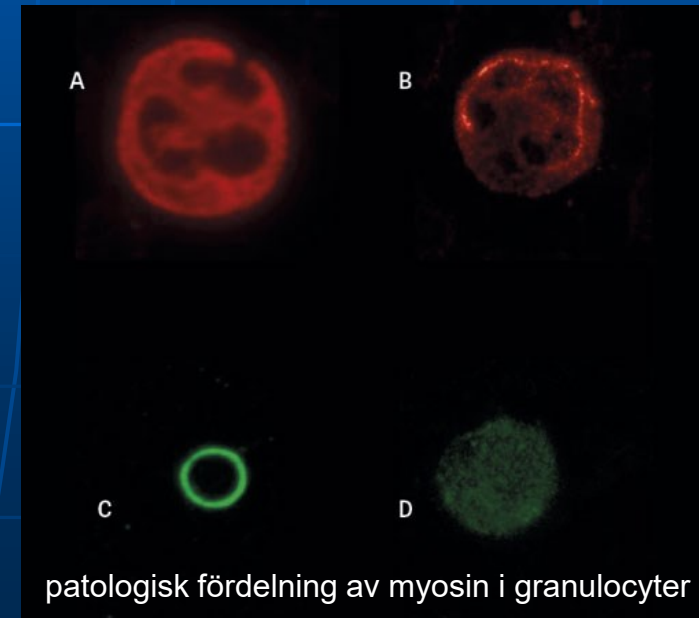
- Kvinna 51 år
- Ingen ärftlighet
- ITP 3 års ålder, TPK 10-29, Kortison
- Splenektomi 5 år
- Progradierande njursvikt 14 år, njurtransplant 23 + 33 år
- Hörapparat 39 år, döv 48 år
- Genom åren: kortison, Immurel, Danazol, rituximab, IVIG...mm
 - En massa kroniska biverkningar
- Planerad för ny njurtransplantation
 - Svarar bra på TPO-R agonist (TPK 150)

Ärftliga trombocytopenier

- Svåra former diagnos i barndomen
- En del diagnostiseras i vuxen ålder (> 20 olika sjukdomar)
- MYH9-relaterad sjukdom är den vanligaste
- Extremt varierande klinik
- När misstänka ärftlig trombocytopeni?
 - har känd ärftlighet till trombocytopeni
 - har blödningsmanifestationer oproportionella (för mycket eller för lite) till trombocytopenigraden
 - har associerade inre organmanifestationer (t ex njursvikt)
 - har för stora trombocyter
 - är oförväntat refraktära ITP-behandling inkl splenektomi

Diagnos

- Kliniks/syndrom och ärftlighet
- Makrotrombocyter
- Inklusionskroppar i granulocyter (Döhl- kroppar)
- Genotypning



MYH9-relaterade ärftlig trombocytopeni (de vanligaste)

	May-Hegglin syndrom	Fetchner syndrom	Epstein syndrom	Sebastian syndrom
Stora trombocyter	Ja	Ja	Ja	Ja
Hörselproblem	Nej	Ja	Ja	Nej
Njursvikt/Nefrit	Nej	Ja	Ja	Nej
Katarakt	Nej	Ja	Nej	Nej
Döhle kroppar	Ja	Ja	Nej	Ja

- Tidig diagnos och uppföljning
 - ögon
 - öron
 - njurmedicin
- Symptomlindring: Desmopressin och cyklokapron vid behov eller som kronisk profylax
- Inför operation: Desmopressin, Cyklokapron och ev trombocyttransfusion
 - Kan ha nytta av TPO-R agonist preop?
- Gyn-konsult: P-piller
- Behandla järnbristanemi

Bra att läsa: Recent advances in understanding and management of hereditary thrombocytopenia, British J Haematol, 2011

Trombocytopenirelaterade syndrom

- Trombocytopeni och
 - DU blir inblandad?
 - sjuk patient?
 - utlöst av annan sjuk eller graviditet?
 - heparin inblandad?
 - hemolys?
 - trombos?
 - trombos + blödning?
 - Klinik/blödning stämmer inte?
 - behandlingen fungerar inte?
 - ärftlighet?

TACK
för er uppmärksamhet!