



Hæmatologi og Arteriel trombose



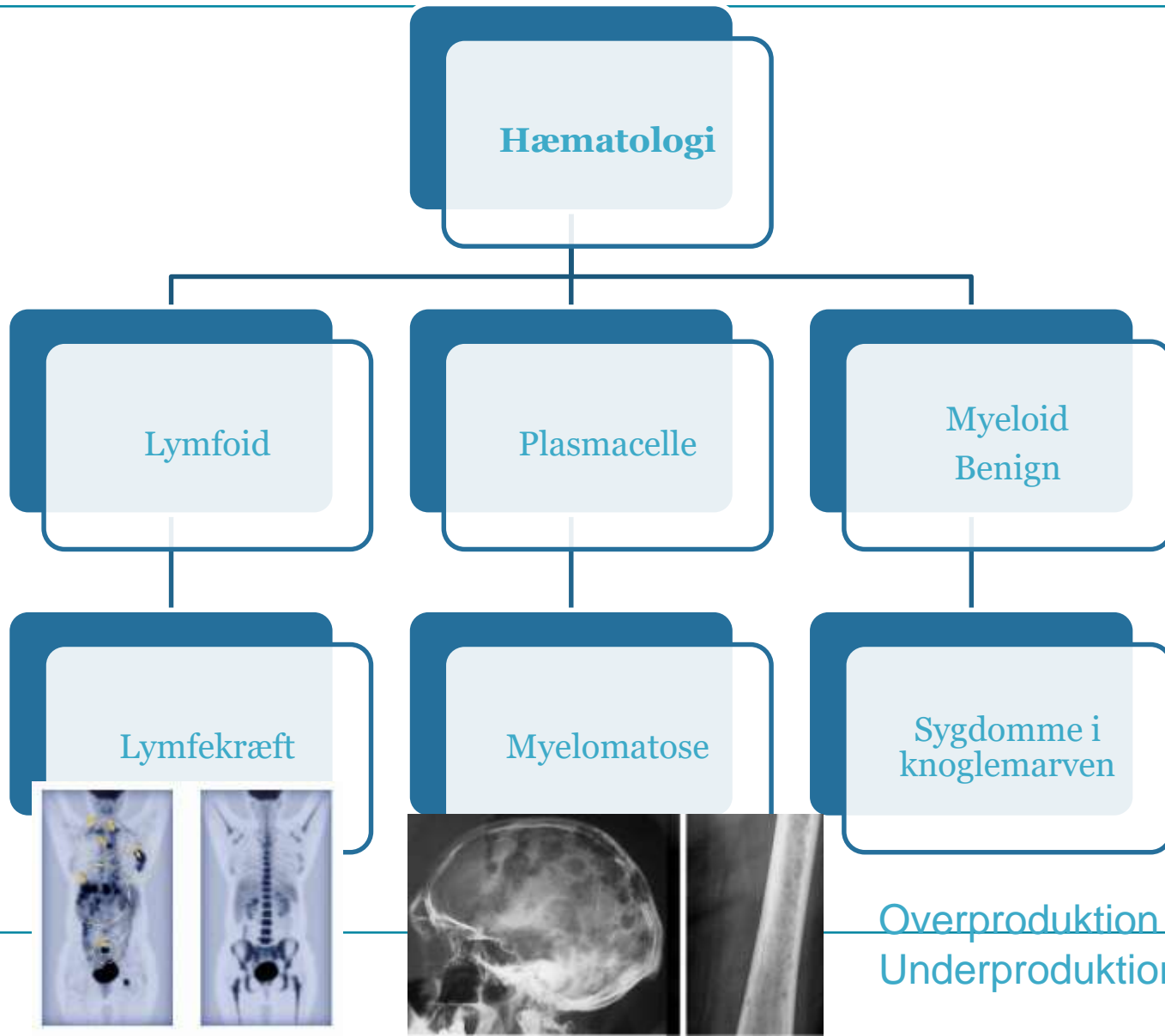
Mikkel Dorff
Hæmatologisk afd.
Roskilde sygehus
mikkel@dorff.dk

REGION SJÆLLAND
ROSKILDE SYGEHUS



- vi er til for dig

Hæmatologiens ”overview”:



Overproduktion
Underproduktion



Hæmatopoiesen:

Gigantisk celleomsætning:

Per minut:

170 mio erythrocytter

10 mio leukocytter

500 mio trombocytter

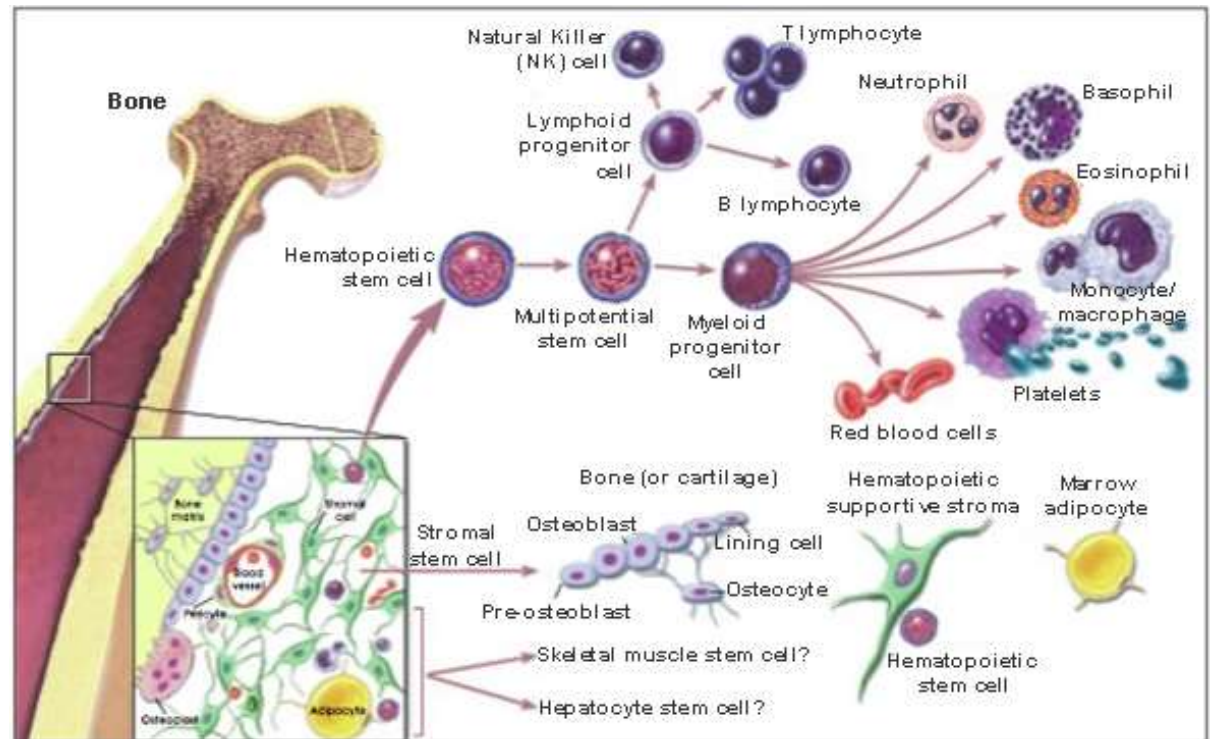
Svt 500 mia pr døgn

Eller 250 g pr døgn

Kan øges x 8-10!

Reguleret af mange vækstfaktorer

(EPO, G-CSF, TPO ...)



Knoglemarvssygdomme forsimplet:

- **Sygdomme i selve knoglemarven**
- **Medfører over eller underproduktion af blodets celler**

For høje blodværdier:

Myeloproliferativt syndrom

Kronisk leukæmi

For lave blodværdier:

"Knoglemarvssvigt"

Myelodysplastisk syndrom

Akut leukæmier*

Knoglemarvssygdomme forsimplet:

- **Sygdomme i selve knoglemarven**
- **Medfører over eller underproduktion af blodets celler**

ATE > VTE
Myeloprolif sgd



For høje blodværdier:

Myeloproliferativt syndrom

Kronisk leukæmi



Trombopeni
Koagulopati

For lave blodværdier:

"Knoglemarvssvigt"

Myelodysplastisk syndrom

Akut leukæmier*

VTE
Lymfom og MM



- **Cancere generelt:**
- **Venøs tromboemboli**
 - Op til **20 %** af cancer ptt (MM har RR 80!)
- **Arteriel tromboemboli**
 - Anne Mette Hvas i går?
 - Ca. **3 %** af ptt
 - Autopsi: ca 7 %
 - Riskoen størst de første 3 mdr efter diagnosen
- **Specielle trombogene sygdomme:**
 - 1) Myeloproliferative sygdomme (MPN)
 - 2) Trombotiske mikroangiopatier (TMA)
 - Hvor **ATE** absolut dominerer morbiditet og mortalitet



Asymptomatisk patient?:

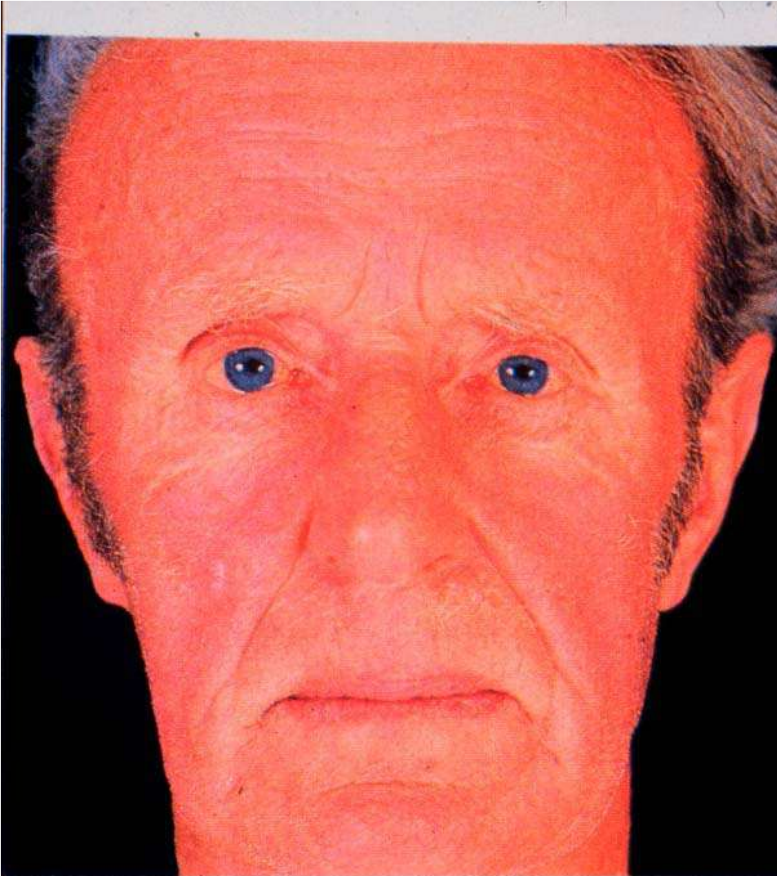


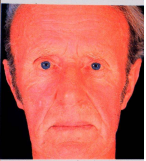
Fig. 12.2

- 14/9-2016
- Peter Petersen:
- 66-årig mand
- HA, i øvrigt tidligere rask
- Rutineprøver e.l.
 - Hgb 14,5 (<10,5)
 - Hct 0,77! (<0,50)
 - Leukocytter+trc normale
 - JAK 2 positiv (både exon12+V617!)
- Asypmtomatisk
- Indkaldes subakut
- Bornholm 😊

Myeloproliferative sygdomme

- **Polycytæmia vera:**

- Forhøjet hæmatokrit
- Ofte også trombocytose og/eller leukocytose



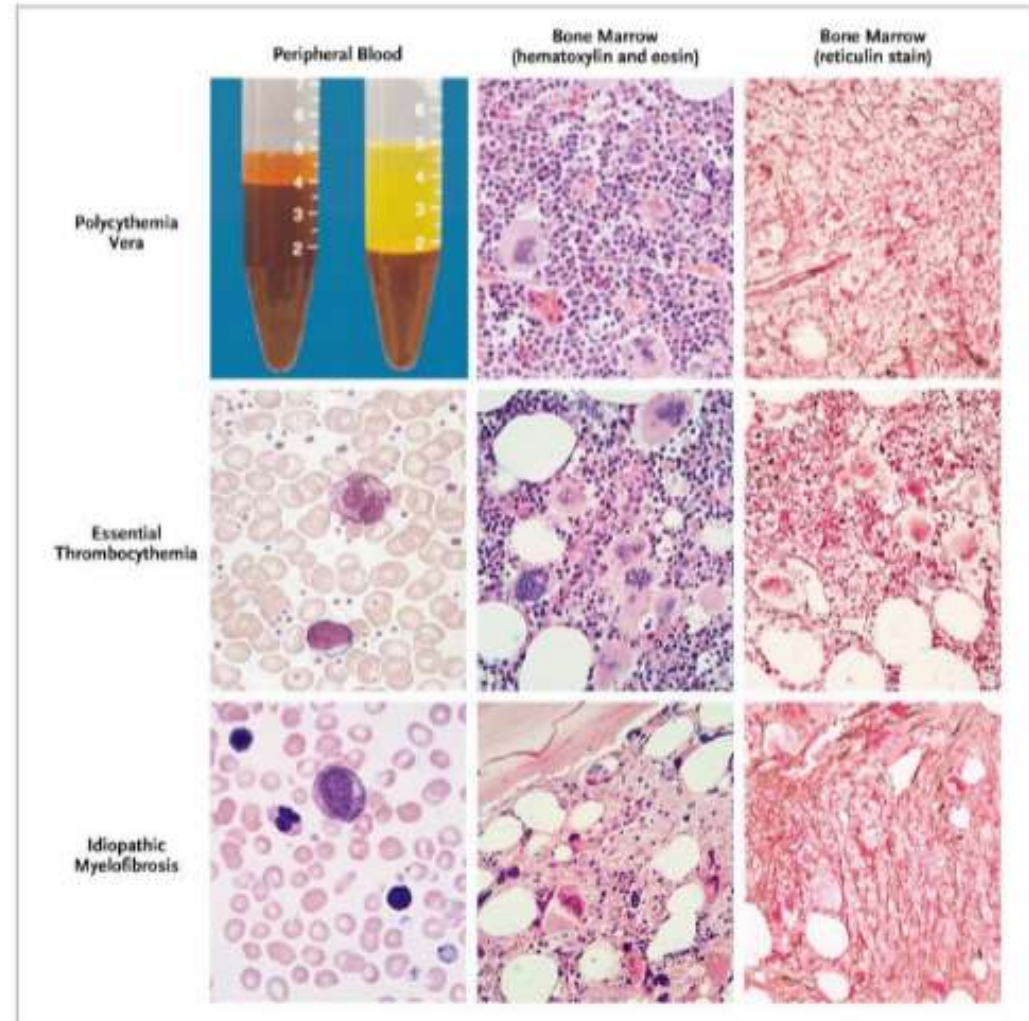
- **Essentiel trombocytose**

- Forhøjet trombocytal
- Aktiverede trombocytter



- **Myelofibrose**

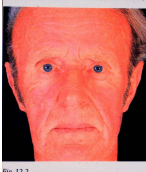
- Arvævsdannelse i knoglemarven
- Penier eller
- Anæmi + leu ↑ /trc ↑



MPN:

- **Forekomst:**

- Polycytaemia Vera



- Ca. 3/100.000
- Ca. 150 nye DK/år
- Prævalens: 3000 DK

- Essentiel Trombocytose



- Ca. 2/100.000
- Ca. 100 DK/år
- Prævalens: 2000 DK

- Myelofibrose



- Ca. 1/100.000
- Ca. 50 DK/år
- Prævalens: 250-500 DK?

- **Symptomer:**

- Mange asymptomatisk

- Hypermetabole

- Hudkløe, vægttab, sved

- Mikrovaskulære

- Erytromelalgi

- Makrovaskulære

- ATE>VTE

- Miltgener



Varme
Brændende
Smertende

Mikrotromber
Arachidonsyre
metabolit TXA

Trombo**h**æmorrhagiske komplikationer:

- **Trombose:**

- ATE 2/3 > VTE 1/3
- Primær årsag til morbiditet og mortalitet
- Cerebral > coronar > perifere kar
- **MPN 25 %** trombose ved diagnosetidspunktet (1)
- **PV 39 %** haft V+A trombose ved diagnosetidspunktet (2)
- **PV 29 %** arteriel trombose ved diagnostidspunktet (2)
- **PV HR 5-8 x** baggrundsbefolkningen ved diagnose (3)

- **Blødning:**

- 1,2-10 % ved diagnose
- ECLAP: 8,1 % (2)
- Oftest ved meget høje trombocytter!! (>>1000)

- **Transformation:**

- Postpolycytæmisk myelofibrose
- < 10 % efter 10 år (4)

- **Sekundær AML:**

- <10 % efter 10 år (4)

1) Eur J Int Med 2015; 26; 344-7

2) Eclap Study – Marchioli, JCO, Vol 23; 10; 2224-2232, february 2005

3) ASH 2014 abst 632

4) Tefferi; Blood Cancer Journal (2015) 5, e366; doi:10.1038/bcj.2015.95

Komplikationer

Mikrovaskulære



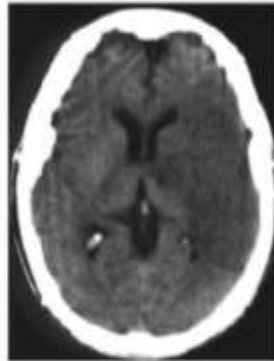
Sek. erytromelalgi



Erytromelalgi
Digital mikrovask. sikæmi



Makrovaskulære



Apoplexi
Cerebrovaskulær iskæmi
(uspecifikke sympt)



DVT

Vaskulære forstyrrelser



Budd-Chiari syndrom



30-40 % har MPN

Trombotiske events:

ECLAP studiet – ca 1600 MPN ptt fulgt mediant 3 år

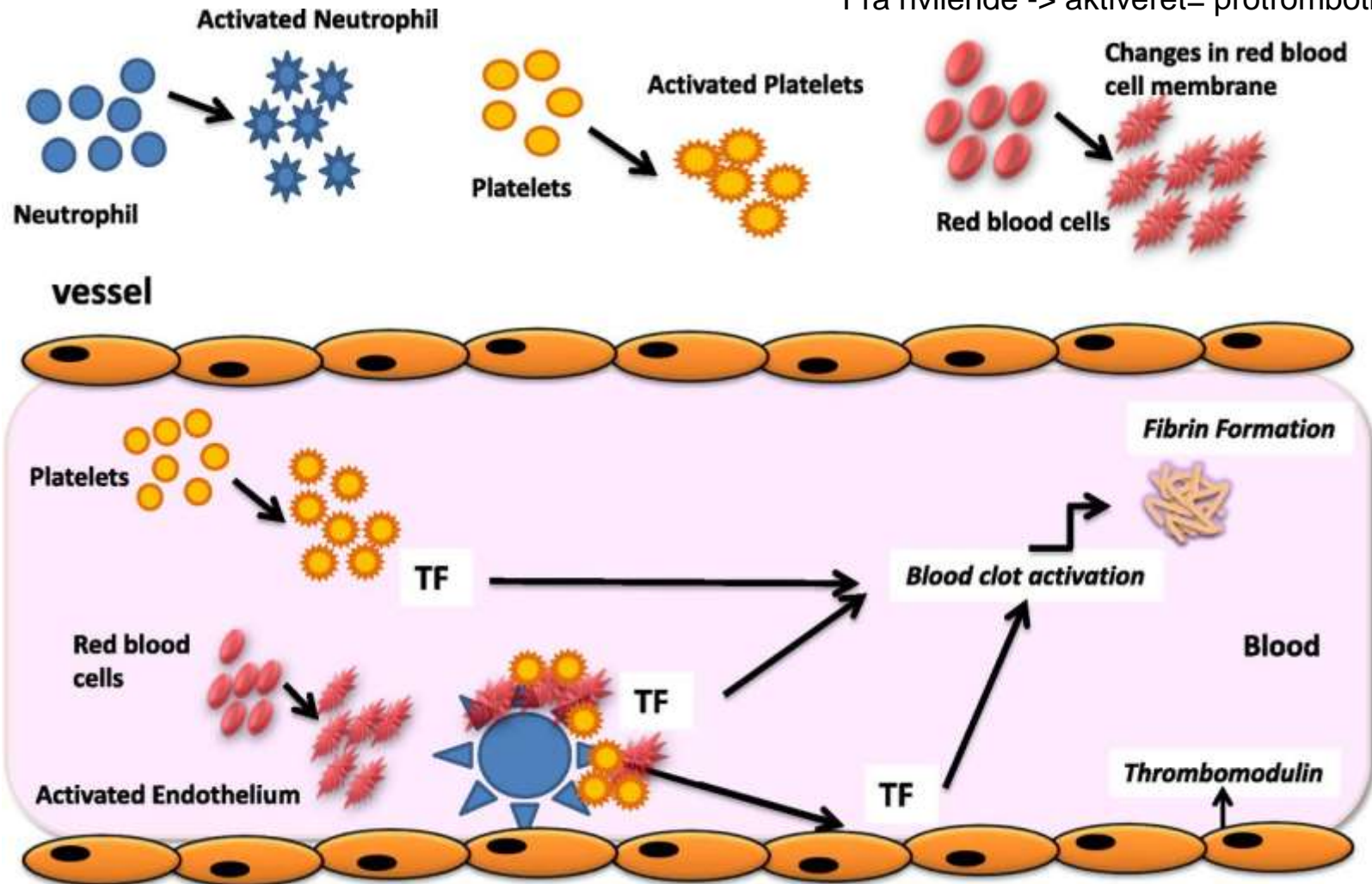
Fatal trombose 41 % af dødsfald, især arterielle

Event	No. of patients (%)
All causes of mortality	164 (10.0)
Fatal thrombosis	67 (4.1)
Cardiac disease	43 (2.6)
Ischemic stroke	13 (0.8)
Pulmonary embolism	6 (0.4)
Other vascular death	5 (0.3)
Hemorrhagic death	7 (0.4)
Fatal cancer	54 (3.3)
Acute leukemia and myelofibrosis	22 (1.3)
Other cancers	32 (2.0)
Other cause of death	36 (2.2)

Fatal thrombosis accounted for 41% of all deaths

Hvorfor øget trombose tendens?

Fra hvilende -> aktiveret= protrombotisk



Hvorfor øget trombosetendens:

- **4 mekanismer:**

- 1) Øget erythrocytmasse



- 2) Trombocytaktivering

- Ikke alene sfa forhøjet trc tal



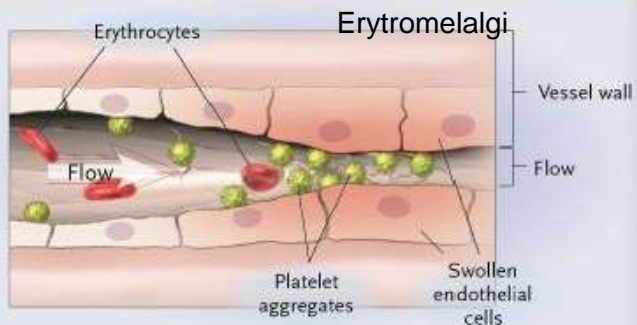
- 3) Granulocyt aktivering

- Medfører granulocyt-thr aggreater

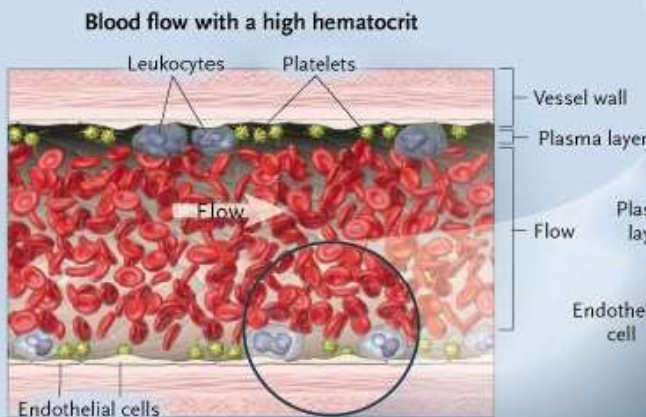
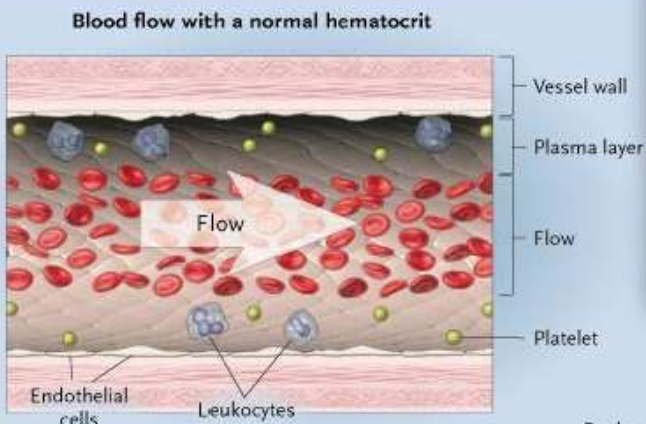


- 4) Endotelet "aktiveret"

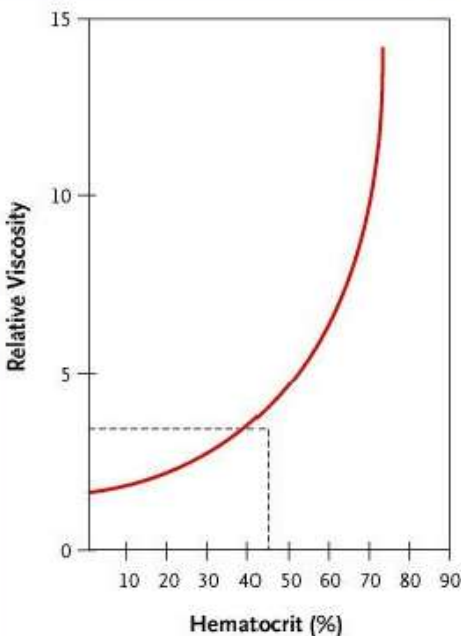
A Microvascular Thrombosis



B Large-Vessel Thrombosis



C Effect of Hematocrit on Blood Viscosity



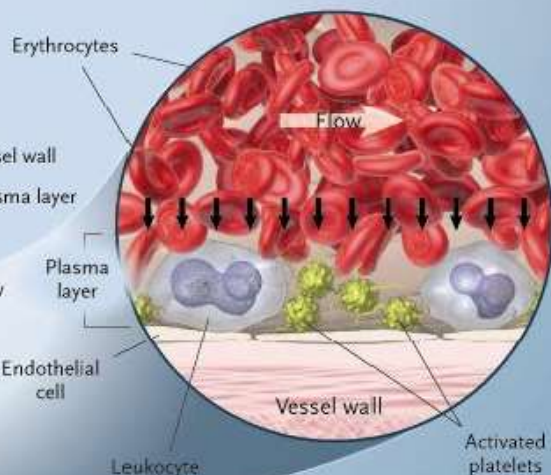
Øget erytrocytmasse

• Forhøjet hæmatokrit

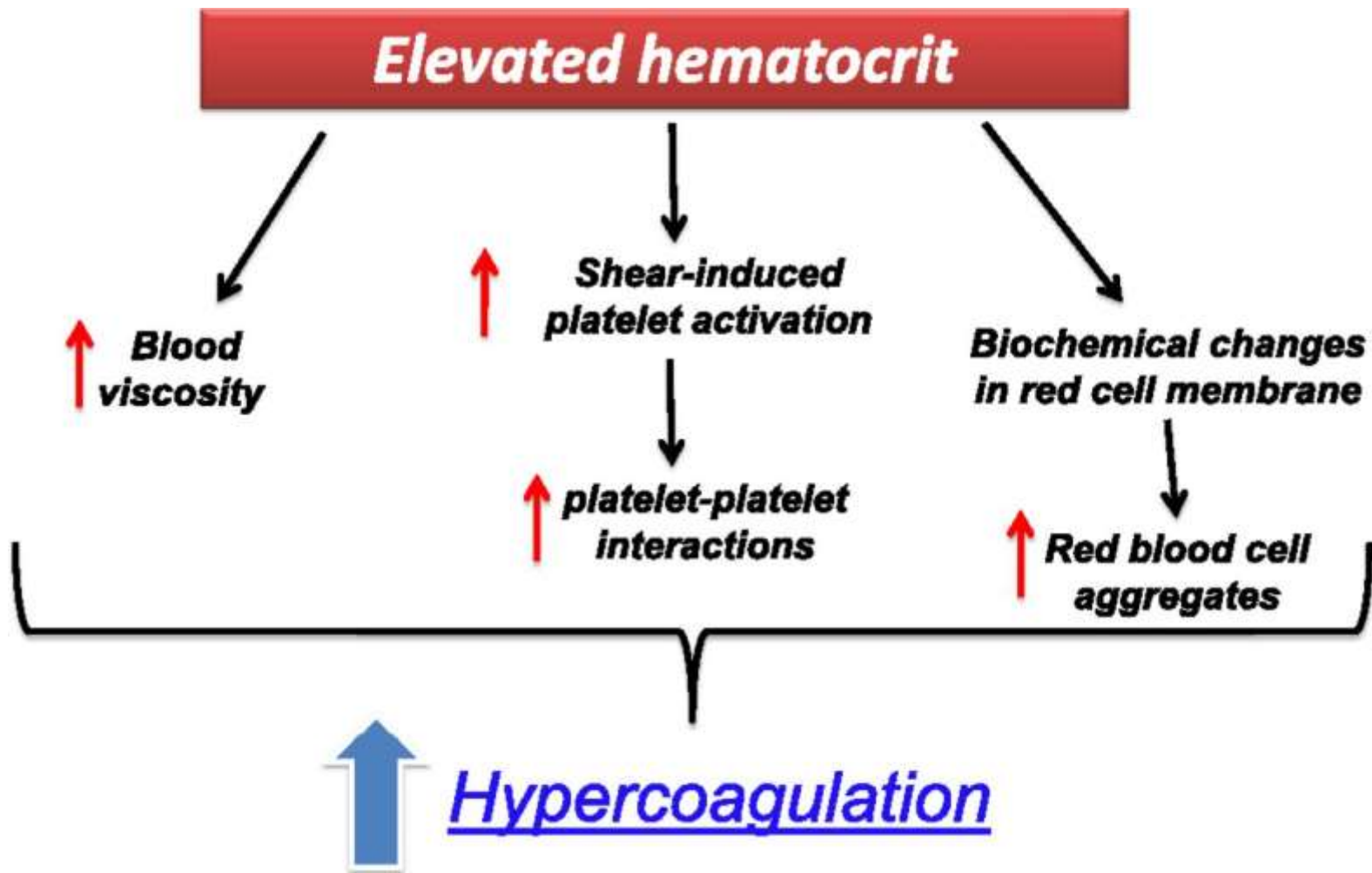
• 1) Hyperviskocitet

• 2) Flow dynamik:

- -> Høj shear stress
- -> axial migration af RBC
- -> displacerer trombocytterne -> øget trombocyt-endotel og trombocyt-trombocyt interaktion

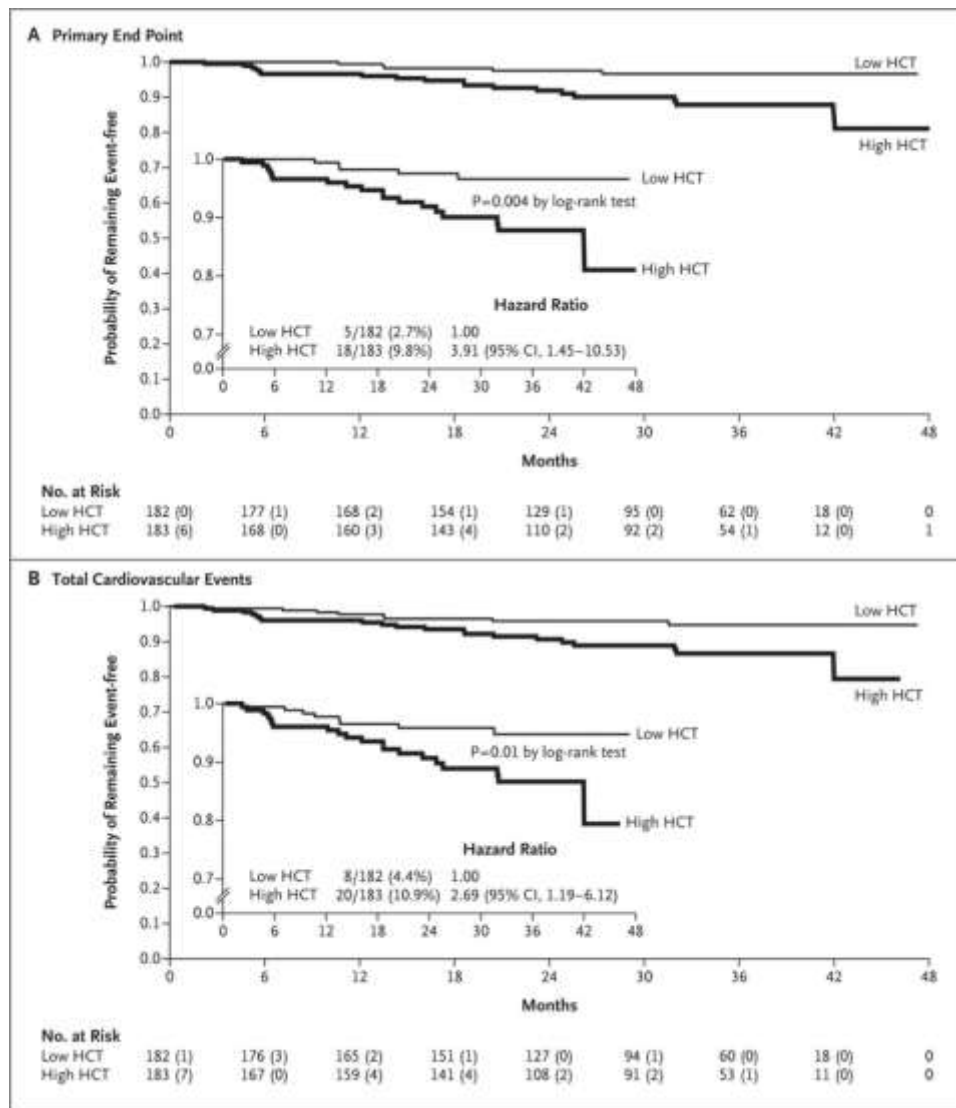


Øget erytrocytmasse:



Marchioli R et al. N Engl J Med 2013;368:22-33.

- **NEJM 2013:**
- Modige italienerere
 - Etisk råd?
- PCV i 2 grupper
 - Hct <0,45 (standard)
 - Hct 0,45-0,50
- Efter median 31 måneder:
 - Card vask død eller trombose:
 - 2,7 % i lav-Hct gruppen
 - 9.8 % i høj Hct gruppen
 - P=0,004
- Cardiovasculær event:
 - 4,4 % i lav-Hct gruppen
 - 10,9 % høj- hæmatokrit
 - P=0,02



Etableret praksis: Venesection ved hct >0,45 eller >0,42 (kvinder)

Venesection/Phlebotomi:



- Anvendt siden oldtiden.
- Hippokrates
- Udbredt behandling
- Infektioner
- Joseph Dietl (1804-78)
- *Der Aderlass in der Lungenentzündung* (1849), at åreladning er direkte skadelig ved pneumoni
- **Pneumoni-”studie” 1853:**
 - Emetika: mortalitet **20 %**
 - Venesectio: mortalitet **20 %**
 - Ekspekterende: mortalitet **7,4 %**
 - Homopati: mortalitet **6 %**
- I dag:
 - MPN=myeloproliferative
 - Hæmokromatose
 - Sv.t. 2-3 fuldtidsansatte i Roskilde

2) Trombocytterne

- **Trombose-risikoen**
 - Primært sfa trombocyt**aktivering**
 - Ikke sfa forhøjet trombocyt**niveau** i sig selv

- **Kvalitative** abnormiteter
 - Abnorm trombocyt aggregation
 - Abnorm trombocytaktivering
 - Øget P-selektin og TF (1)
 - Tromboxan x 10 – kun AKS har samme niveau

1) Falanga, Exp Hematol 2007

2) Brogh Jensen, Brown et al, Br J Haemat 2001; 110, 116-124

3) Landolfi; Leukemia 2007

Dokumentation for ASA:

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera

Raffaele Landolfi, M.D., Roberto Marchioli, M.D., Jack Kutti, M.D.,
Heinz Gisslinger, M.D., Gianni Tognoni, M.D., Carlo Patrono, M.D.,
and Tiziano Barbui, M.D., for the European Collaboration on Low-Dose Aspirin
in Polycythemia Vera Investigators*

ECLAP "II", NEJM:

Double blind, placebo-controlled trial

253 PCV patienter **uden** indikation for antitrombotisk behandling

=**asymptomatisk, low-risc patienter**

Randomiseret mellem ASA 100 mg og placebo

ECLAP "II" study:

Total død:

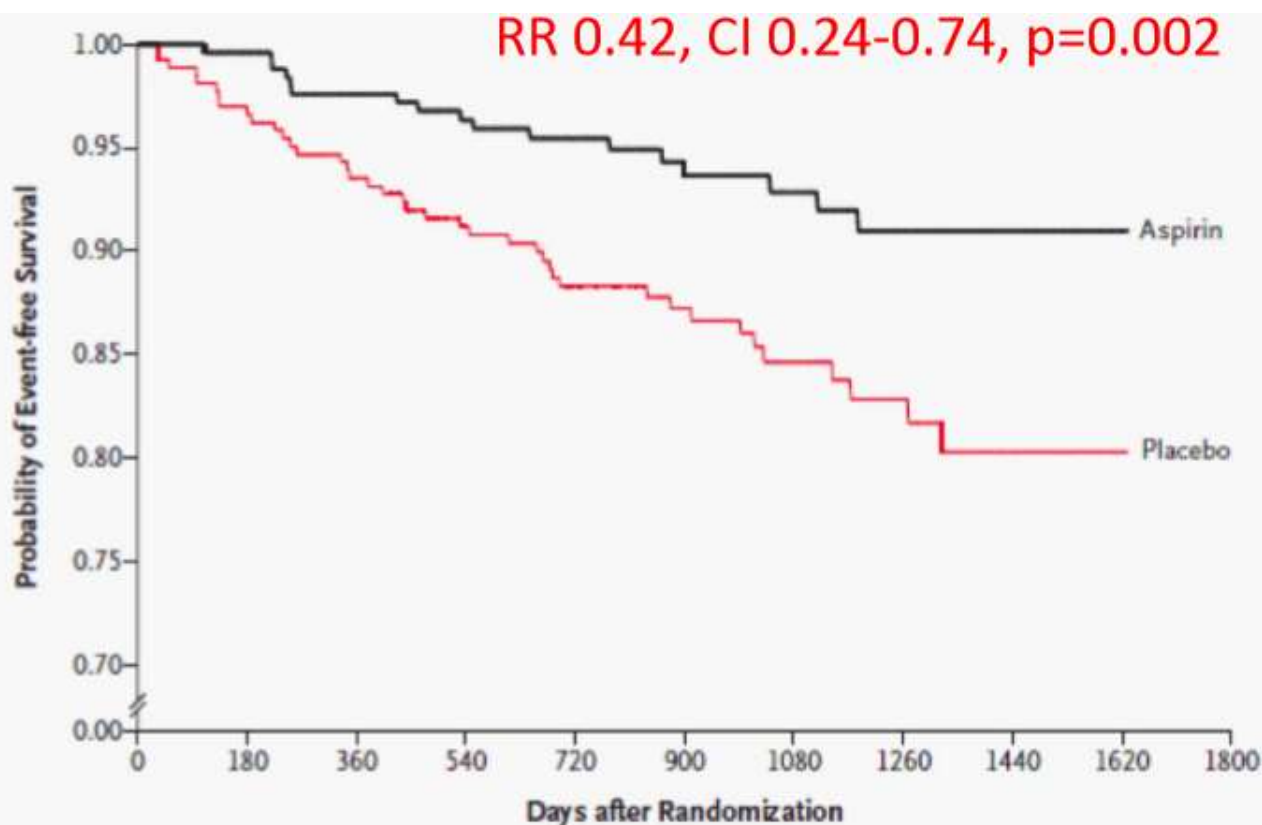
RR 0,54

P=0,09

Cardiovaskulær død:

RR 0,41

P=0,18



No. at Risk (No. of Events)

Aspirin	253 (1)	249 (5)	243 (3)	223 (2)	204 (3)	145 (1)	108 (2)	78 (0)	23 (0)	1 (0)	0
Placebo	265 (10)	254 (8)	242 (6)	226 (7)	214 (2)	157 (4)	112 (2)	70 (2)	22 (0)	1 (0)	0

3) Granulocytter:

- **Leukocytose er en risikofaktor**
 - **Patienter med Leu > 15 større risiko end <10**
 - 70 % større tromboembolisk risiko (3)
 - **Aktiverer og beskadiger endotel og trombocytter**
 - **Påvirker/aktiverer koagulationssystemet direkte**
 - **Udløser inflammation**
 - **Danner leukocyt-trombocyt aggregater**
 - Øget mængde cirkulerende trombocyt-leukocyt aggregater (1,2)
 - MPN patienter med trombose har højere mængde end MPN uden trombose (1)

Endotel dysfunktion:

- **Granulocytter frigiver intracellulære proteaser**
- **Hos MPN patienter**
 - **Nedsat NO** (Cella; Thromb Hemost 2010; 104; 151-156)
 - **Forhøjede niveauer af**
 - Trombomodulin
 - Selectin
 - Von willebrand factor
 - **Påvirker endotelet**

Ref:

Falanga; Exp Hematol, 2007;35(5); 702-711

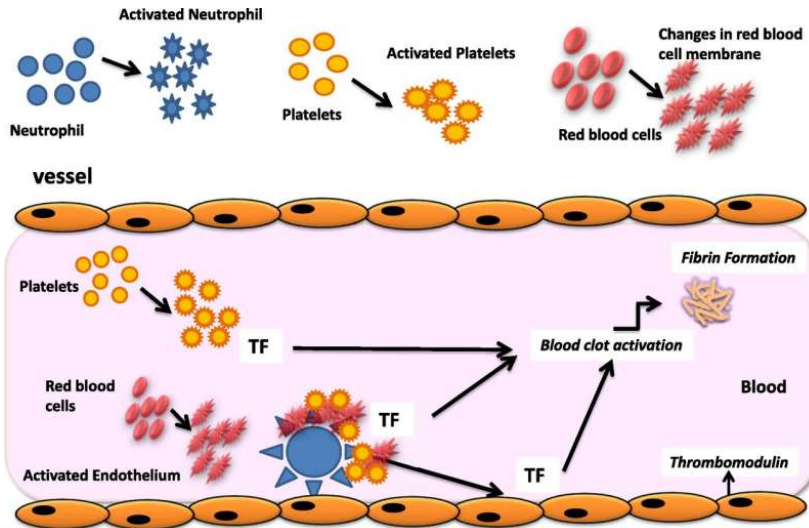
Friedenberg; Am J Hematol 1992; 40(4); 283-289

Cella; Thromb Hemost 2010; 104; 151-156

Hvorfor øget trombose tendens?

Konklusion:

- Forøgede trombosetendens:
 - 1) Forhøjet erythrocytmasse
 - venesectio
 - 2) Aktiverede trombocytter
 - Asa
 - 3) Aktiverede granulocytter
 - Cyto reducerende
 - 4) Dysfungerende endotel
 - Alle



What to do?

Tromboseprofylakse

Hjertemagnyl

Livslang



CAVE: Trombocytter > 1000

Åreladning

Ved Hct >0,45



MÅL:

Symptomremission og dermed forbedring af livskvaliteten

Forebygge trombo-hæmorrhagiske komplikationer

Forebygge progression (myelofibrose, akut leukæmi)

Normalisering af blodværdier

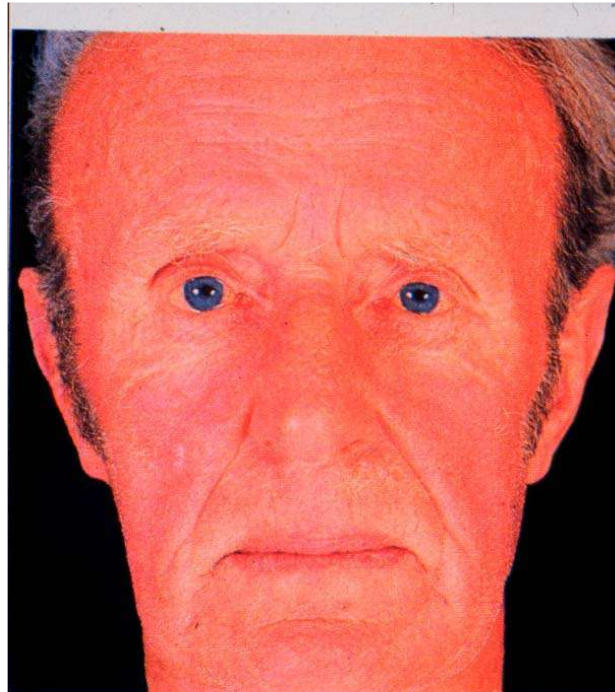


Fig. 12.2

Reducer/eliminer

Kardielle

risikofaktorer

Kolestrol

BS, BT

Livsstil



Cytoreduktion

Hydrea

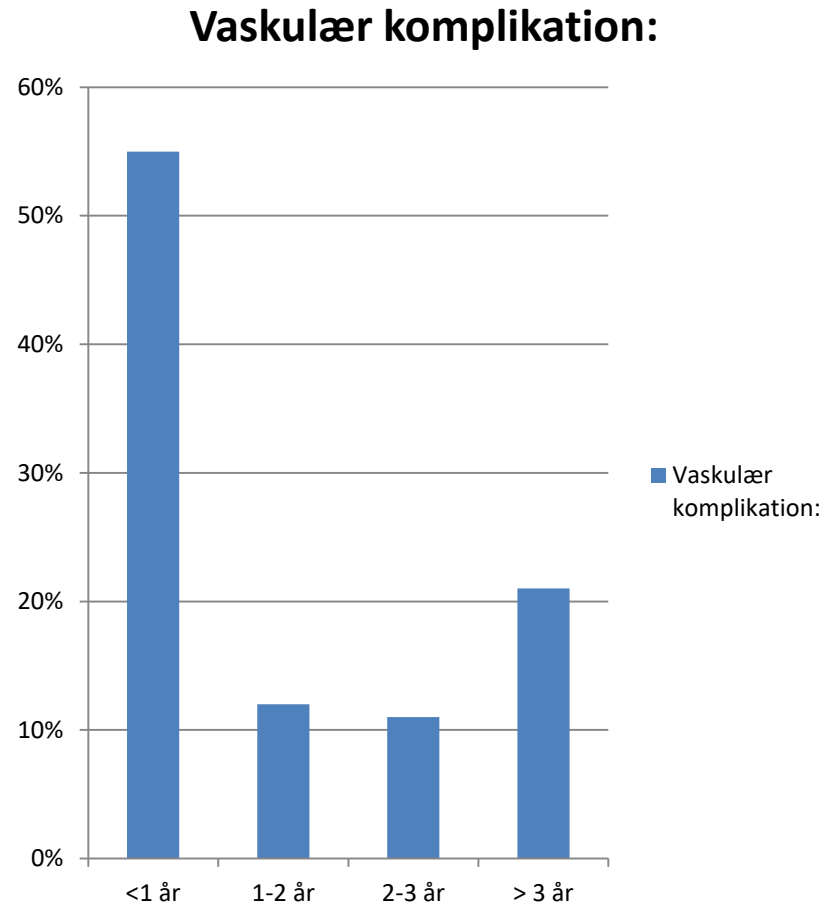
Interferon

Anagralid



Vaskulær komplikation før diagnose:

- 25 % af patienterne vaskulær trombose før diagnose
 - AMI 30%
 - Cerebrovaskulær 43 %
 - Perifer 5 %
 - Venøs 17 %
- **Kan diagnosen stilles tidligere?**
- High rate of abnormal blood values and vascular complications before diagnosis of myeloproliferative neoplasms
- Eur J Int Med **2015**; 26; 344-347
- Enblom, Hasselbalch, Bak



Kan vi opspore tidligere?

- **Vedvarende betydelig og uforklaret polycytæmi**
 - Uden anden oplagt forklaring (KOL, hj.svigt)
- **Vedvarende trombocytose**
 - Uden anden oplagt forklaring (inf, jernmangel)
- **Ny trombose og betydelig forhøjede hgb, trc, leu**
 - Uden anden forklaring og betydelig
- **Levervenetrombose, Budd-Chari**
 - 30-40 % har MPN (Barbui, blood 2013, 122;13; 2176)
- **Overvej MPN**

Paradoksal blødningstendens

- MPN = thrombo**hæmorrhagi**
- MPN med høje trombocytter > 1000
- Øget blødningstendens
 - 10-fold blødningsrisiko ved $trc > 1250$
 - Campell, Blood; 2012; 120;1409-11.
- Øget blødningstendens
- Kan have samtidig øget trombose og blødningstendens
 - Klinikken/fænotypen må vejlede

Haemorrhagisk diatese

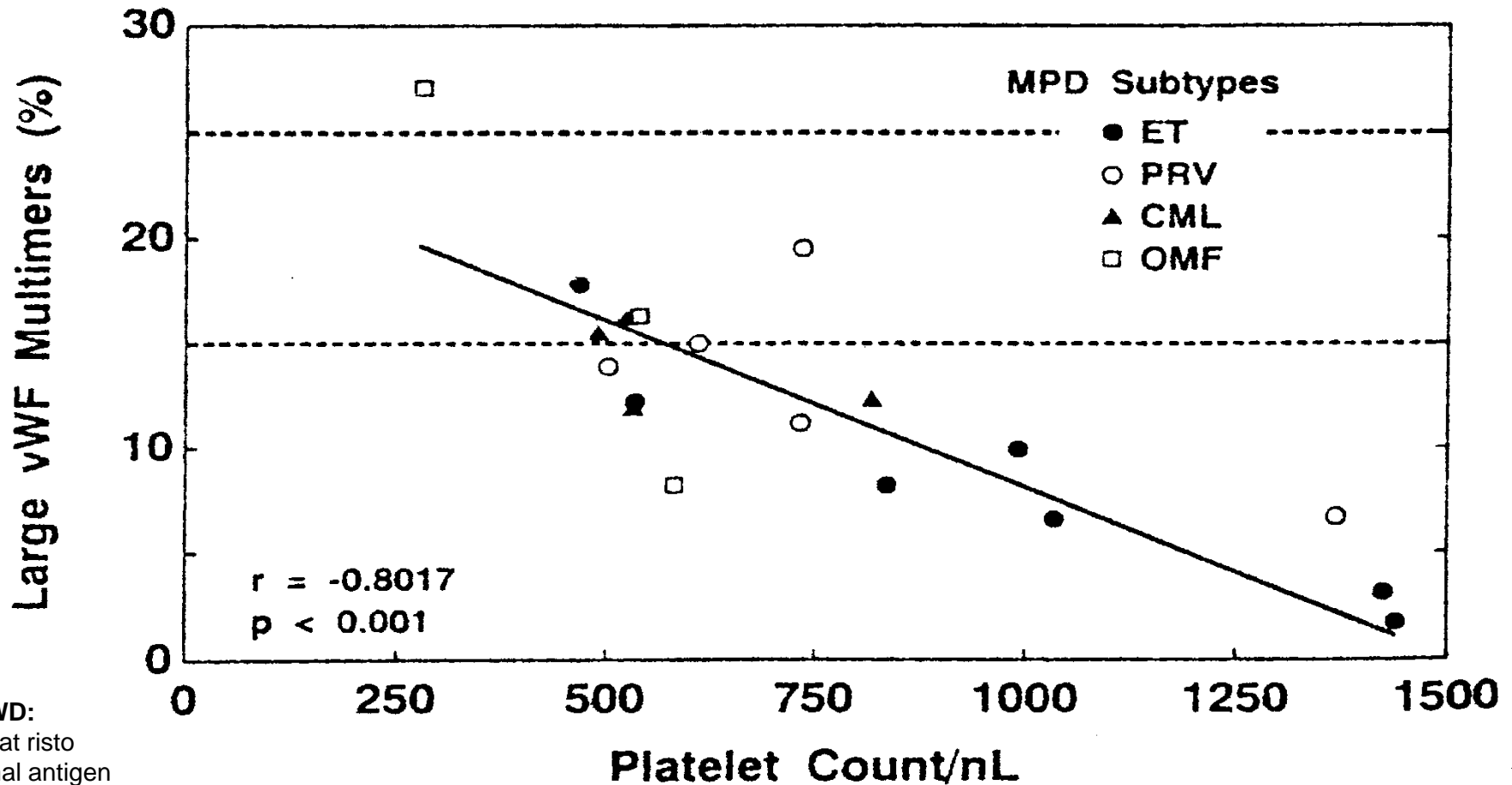
Erhvervet von Willebrand faktor mangel

vWF medierer adhæsion mellem collagen og trombocytten

vWF "bærer" FVIII

Medfører øget blødningstendens

Sequestrering af large VW multimerer
Shear-stress destruerer



avVWD:
Nedsat ristostien
Normal antigen
Nedsat multimerer
Type 2
Genderen, JP leuk lym 1996

Budde, Blood (1993)

Håndtering:

- **MPN og ekstrem trombocytose**
 - **Cytoreduktion (hydrea) ved trc >1000**
 - **Undgå ASA** medmindre ”trombosedens” fænotypisk
 - Udskyd **evt** knoglemarvsbiopsi/invasiv indgreb

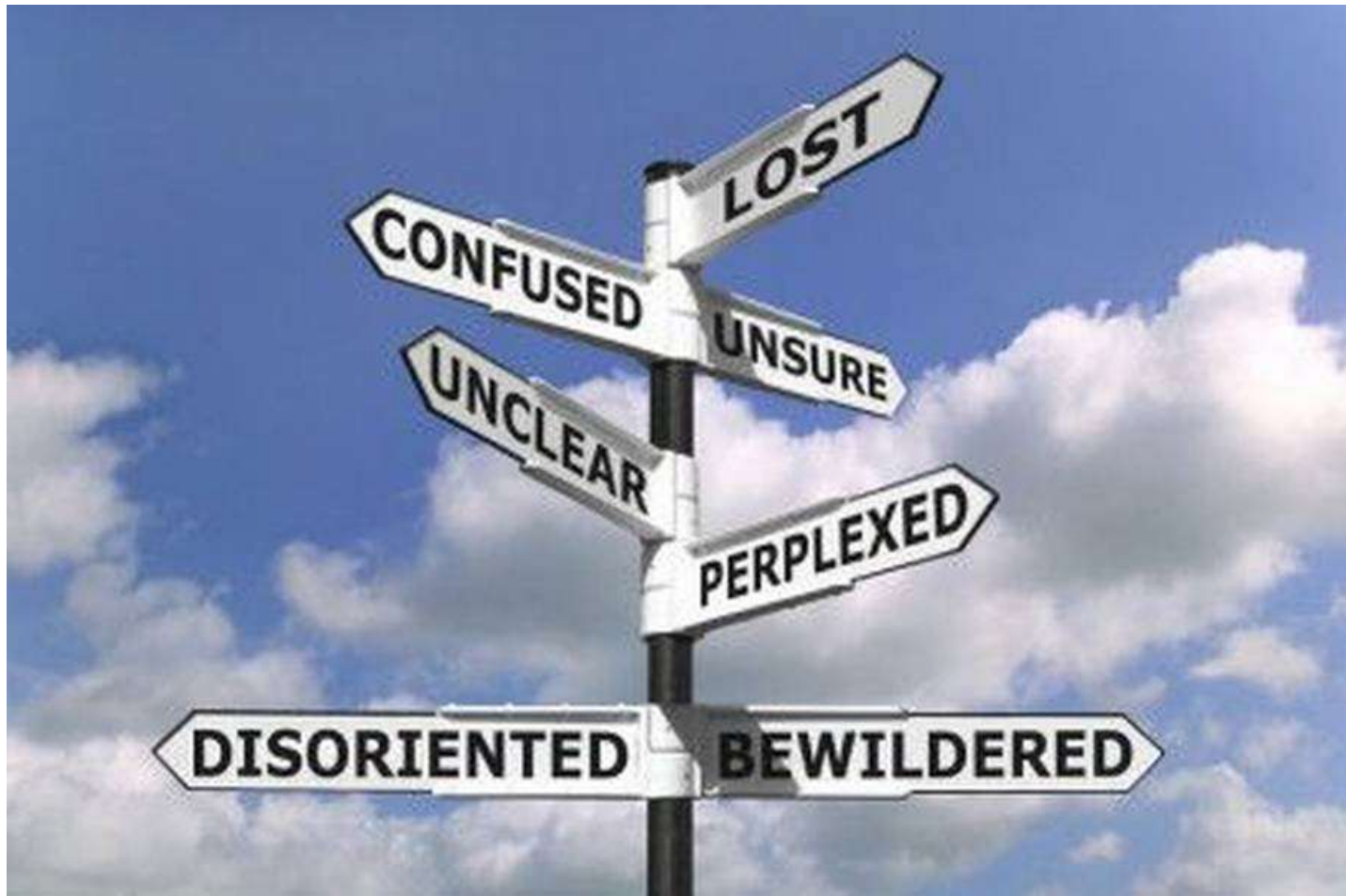
 - **Akut/svær blødning:**
 - **Følgende frarådes alle anvendt i nordic MPN grundet trombose risiko**
 - Desmopressin – succes rate 21%
 - VWF koncenterter – høje koncentrationer
 - Novoseven – overvejes
 - Absolut specialist opgave
 - Ref: How i treat aWVS; blood, 2011; 117; 25
 - Ref: Nordic guidelines on MPN, side 27

**Absolut specialist opgave
Sjældent problem**

MPN – konklusion:

- Relativt sjældne tilstande
- Erhvervet stamcelle defekt
- Overproduktion af blodets celler
- Karakteristiske mutationer (JAK2, CALR, MPL)
 - PCV: 98 % JAK2 positive
 - ET: 85 % mutation (50 % JAK2, 30 % CALR, 5-10% MPL) mutation
 - PMF: 60 % mutation
- **Trombose** forårsager størst morbiditet og mortalitet
- Blødningstendens ved høje trombocytter og aVWF
- Mange diagnosticeres omkring/efter ATE
- Overvejes ved betydelige og vedvarende forhøjede blodværdier
- Obs reaktive tilstande (jernmangel, infektion, KOL)

Reaktive tilstande...



Problem – også hyppige reaktive:



- **Polyglobuli**
 - KOL, hjertesvigt, pickwick, EPO prod tumor, testosteron, bjergvandring m.v.
 - Øget EPO produktion
- **Trombocytose:**
 - Jernmangel, Infektioner, inflammationer m.v.
 - Cytokinmedieret
- Hvornår er det hæmatologisk sygdom?
- Hvornår er det almindelig reaktive forandringer?

Reaktiv versus primær:



- **Kan ikke adskilles i niveau**

- Kan ikke adskilles fra MPN
- Selv høje niveauer ved reaktive tilstande
 - En opgørelse over trombocytter > 1000 var 82 % reaktive, 14% MPN (1)
 - Buss et al, Am J Med 1994M 96 (3):247

- **Flere opgørelse har ikke kunnet påvise øget tromboserisiko ved reaktiv trombocytose**

- Platelets 2006, J Med Assoc Thai 2000, J Intern Med 1999, Am J Med 1994
- J Med 1991
- Ikke aktiverede trombocytter
- Tromboseprofylakse på sædvanlig indikation

**Omdiskuteret!
Kontroversielt!**

- **Ikke dokumenteret øget blødningstendens ved trombocytose på reaktiv baggrund**

- Blødning/trombose hos 56% ved MPN, Blødning/trombose hos kun 4% ved reaktive årsager (1)
- I en opgørelse dog påvist aVWF mangel ved reaktiv trombocytose.

**Omdiskuteret!
Kontroversielt!**

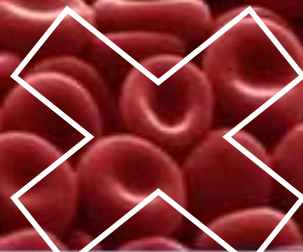
- **Sekundær polyglobuli:**

- Generelle anbefalinger kun at venesecere ved symptomer (testosteron induceret undtaget(iatrogen))
1) Ref: Buss Dh et al, Am J Med. 1994;96(3):247



Trombotisk Mikroangiopati

Mikkel Dorff
Hæmatologisk afdeling
Roskilde Sygehus



Case 1:



- 33-årig rask kvinde indlagt akut grundet blødningstendens og let konfusion.
- **Anamnese:**
 - Epistaxis få timer og petekkier på UE gennem dage.
 - Hidtil ingen tendens til blå mærker eller menorrhagi
 - Utilpas, hovedpine, nu let konfusion.
- **Klinisk undersøgelse:**
 - Akut påvirket
 - BT 120/60, P: 110 Temp : 37,2 RF 18 Sat 94 %
 - Petekkier benene, ekkymose underarm.
 - Ses ingen "våd blødning" (epistaxis ophørt).
 - Let konfusion
- Haste biokemi bidrager hurtigt med informationer...

Biokemi:

- Trc **18** (145-390) mia/l
- Hgb **4,5** (7,3-8,3)mmol/l
- Leukocytter **6,2** (2-9)
- Haptoglobin **<0,08**
- LDH **2560** (<205)
- Bilirubin **55** (<25)
- Reticulocytter **425** (<100)
- Creatinin **110** (<90)
- INR **1,2** (0,8-1,2)
- PP **0,68** (>0,70)
- Urinstix: +1 blod, iø normal



Biokemi:

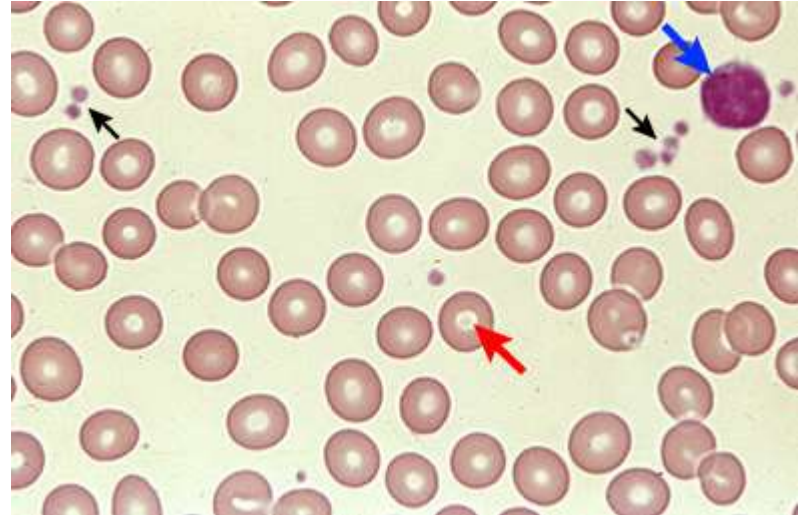
- Trc **18** (145-390) mia/l
- Hgb **4,5** (7,3-8,3)mmol/l
- Leukocytter **6,2** (2-9)
- Haptoglobin **<0,08**
- LDH **2560** (<205)
- Bilirubin **55** (<25)
- Reticulocytter **425** (<100)
- Creatinin **110** (<90)
- INR **1,2** (0,8-1,2)
- PP **0,68** (>0,70)
- Urinstix: +1 blod, iø normal

- **Vi konstaterer:**

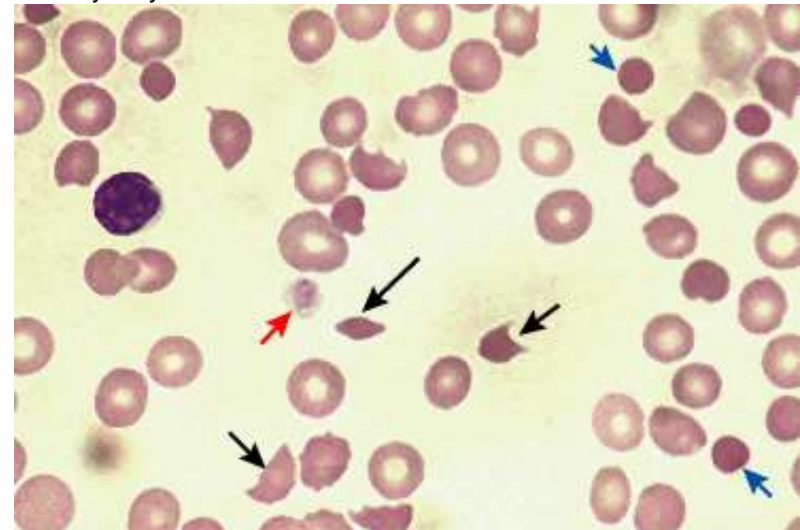
- **1) Svær trombocytopeni**
- **2) Hæmolytisk anæmi**
 - LDH, retikulocytter, haptoglobin
- **4) Meget høj LDH**
- **5) Diskret nyrepåvirkning**
- Foretager perifert blodudstryk

Overvejelser:

- Svær trombocytopeni
- Hæmolytisk anæmi
- Påvirket patient
- Blødningstendens
- = Trombotisk Mikroangiopati



Normalt udstryg. Trombocytter (sorte pile), lymfocyt (blå pil) ens erythrocyter



Udstryg fra pt: Markant erythrocyt fragmentation; helmet cells (sorte pile), ingen trombocytter, dog 1 stor (rød pil).

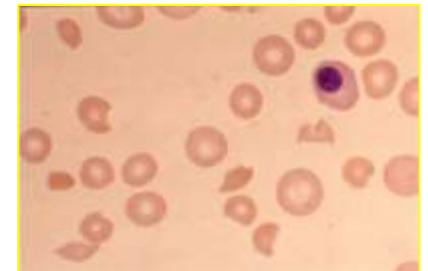
Microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) and thrombotic microangiopathy (TMA)

TMA

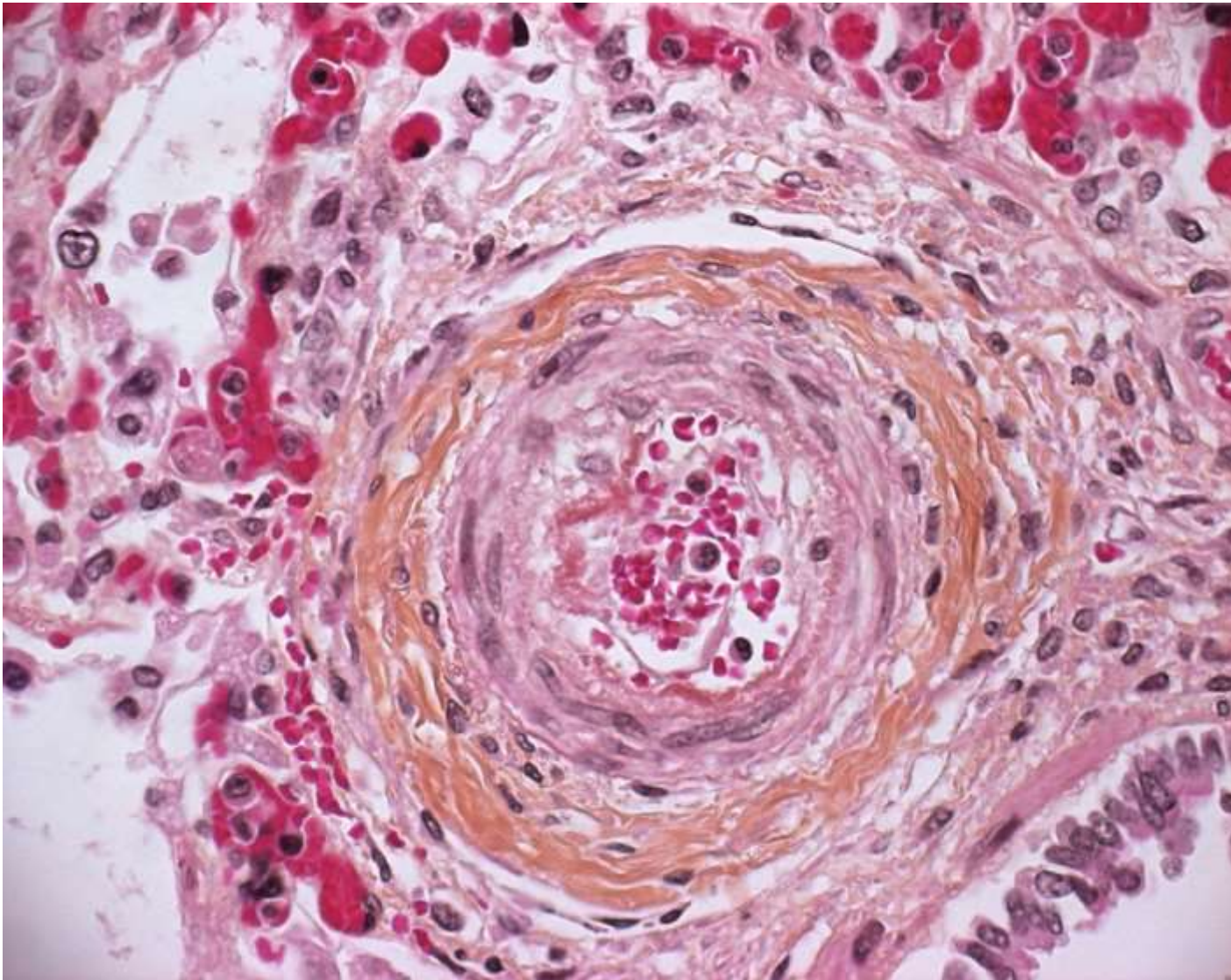
- Samlebetegnelse for syndromer med ens karakteristika:
- Klinik, hæmatologi og patologi ligner hinanden
- **MAHA + trombocytopeni + organskade**
- Mikrotromber i arterioler og kapillærer med karakteristiske skader i endotel og karvæggen

Hvor MAHA betegner en

- **Hæmolytisk anæmi**, opstået af mekanisk beskadigelse af erythrocytterne i små kar (forskellige årsager)
 - Erythrocytterne slås itu
- Delkomponent af TMA

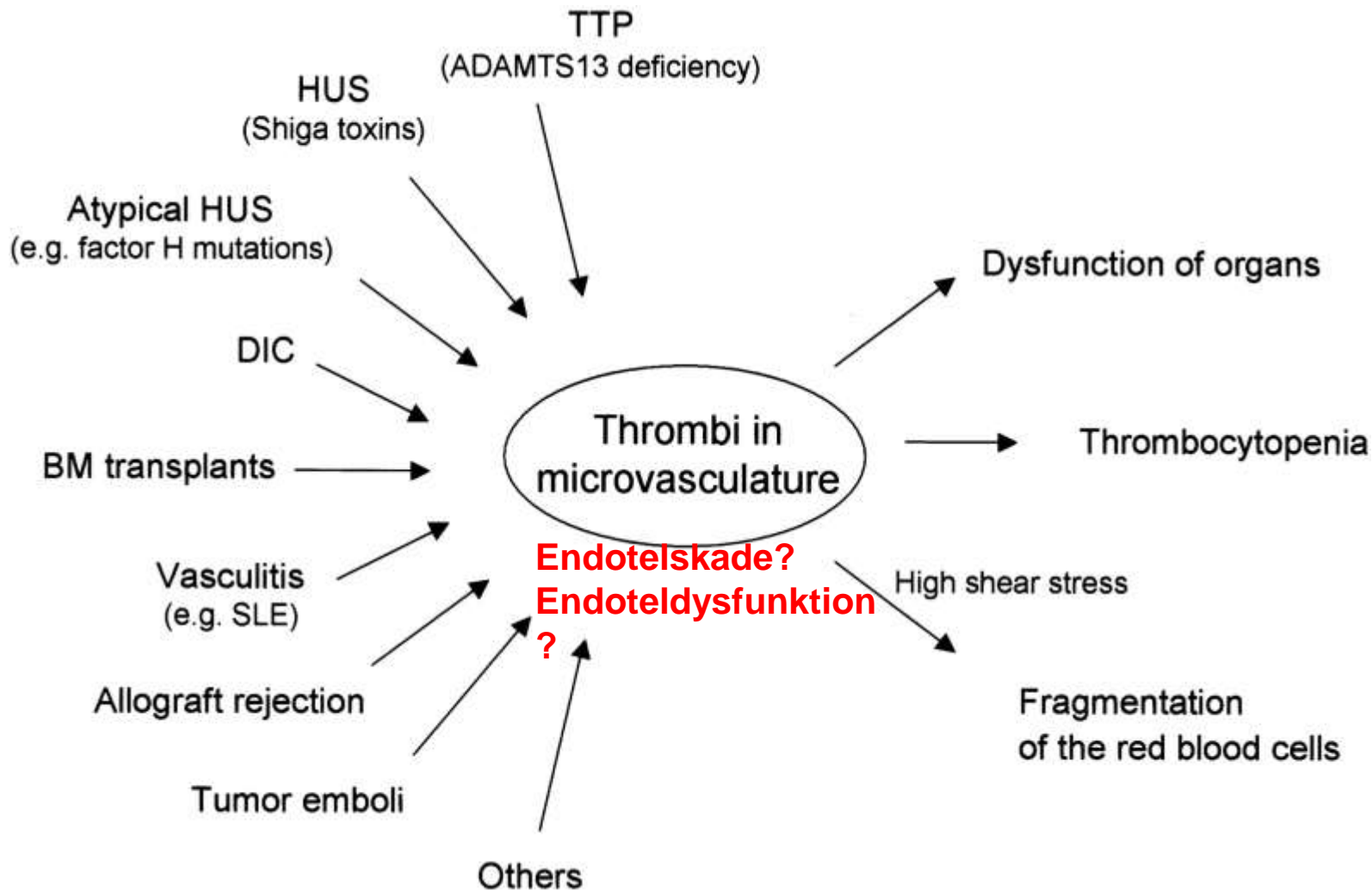


Thrombotic microangiopathy (TMA)



Fortykkelse
af karvæggen
-fibrin
Myocytter
-> aflukning
af lumen og
trombose

Figure 6. The syndrome of thrombocytopenia and microangiopathic hemolysis (thrombotic microangiopathy) has multiple causes.



Han-Mou Tsai Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:388-

396



TMA: endoteldysfunktion/endotelskade

Brain 1962: MAHA: possible role of vascular lesions i

pathogenesis

Copyright © American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Trombotisk mikroangiopati

•Paraklinik:

- Schistocytter i blodet
 - ("ituslåede erythrocytter")
- Trombocytopeni
 - (forbrug af trombocytter)
- Høj LDH værdi i blodet
 - (hæmolyse, vævsskade)
- Retikulocytose
 - (hæmolyseparameter)
- Forhøjet s-bilirubin
(ofte let)
 - hæmolyseparameter

Mikroangiopatisk
hæmolyse

Trombotisk Mikroangiopati

- 1) TTP=Trombotisk trombocytopenisk Purpura
- 2) Hæmolytisk **Uræmisk** Syndrom
- 3) Sekundære Trombotiske mikroangiopatier
 - Tilstande hvor trombotisk mikroangiopati opstår som ledsagefænomen til anden lidelse

Trombotisk trombocytopenisk purpura

Syndrom:

Pentade = 5 kardinal fund:

- 1) Trombocytopeni (svær) = 100 %
- 2) Mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi = 100 %
- 3) Ofte neurologiske udfaldssymptomer = 66 %
- 4) Feber = 23 %
- 5) Nyrepåvirkning = 50 %

Syndromet består af alle 5 (5%)

”Gamle dage” = krævedes alle 5

Nu opdages før fulminant!

Kombinationen hæmolyse+trombocytopeni!!

Mortalitet: Ubehandlet 90 %

Behandlet 15 %

Presenting features of 68 consecutive patients with decreased ADAMTS13 activity

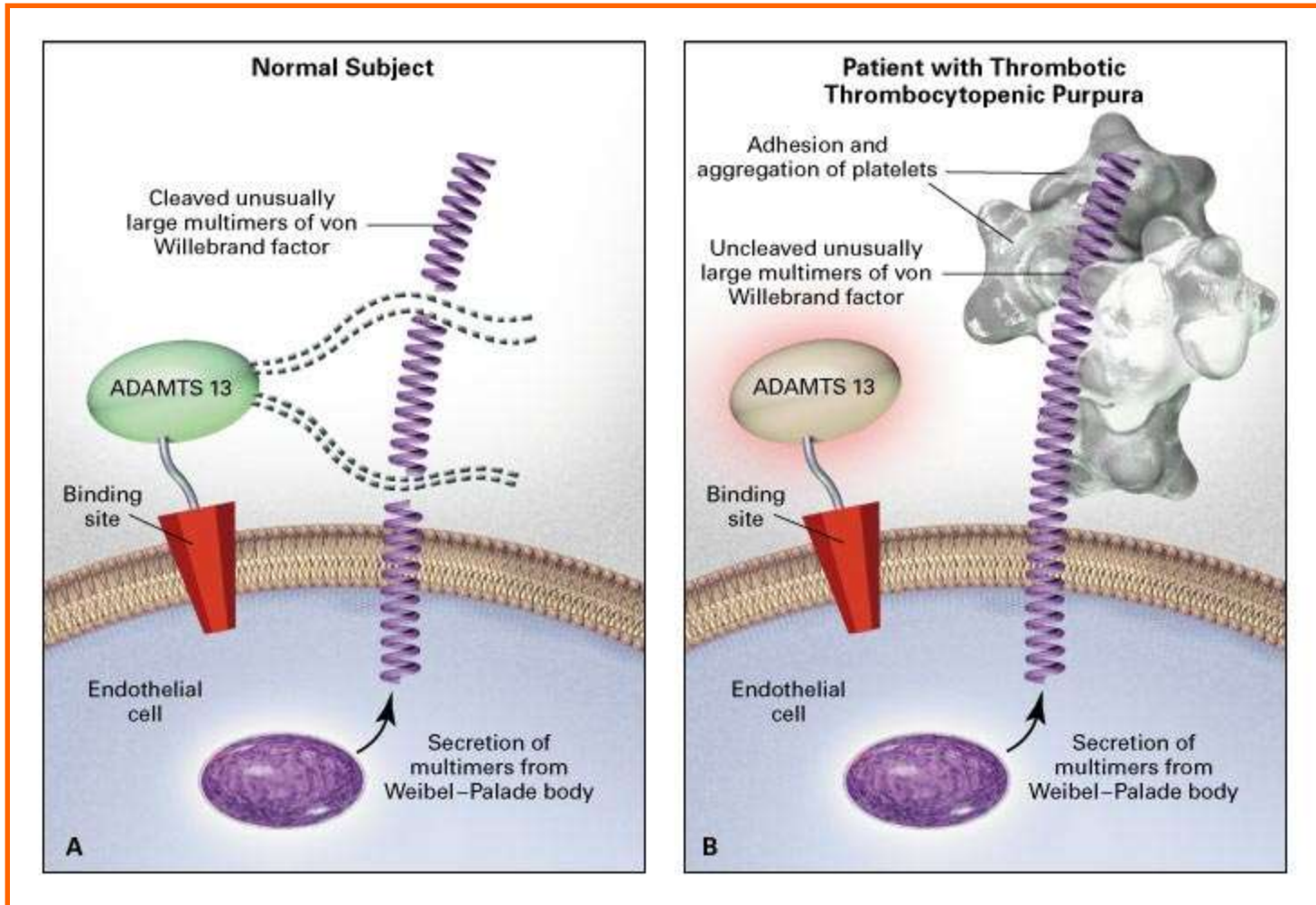
Signs and symptoms	Number affected*
Microangiopathic hemolytic anemia	68 (100 percent)
Thrombocytopenia	68 (100 percent)
Neurologic abnormalities	
Severe (coma, stroke, seizure, focal signs)	25 (37 percent)
Minor (confusion, headache, etc.)	20 (29 percent)
No neurologic abnormalities	22 (34 percent)
Renal abnormalities*	
Acute renal failure	6 (8 percent)
Renal insufficiency	29 (43 percent)
Normal renal function	33 (49 percent)
Fever	15 (23 percent)
Patients with the complete pentad of clinical features ^Δ	3 (5 percent)

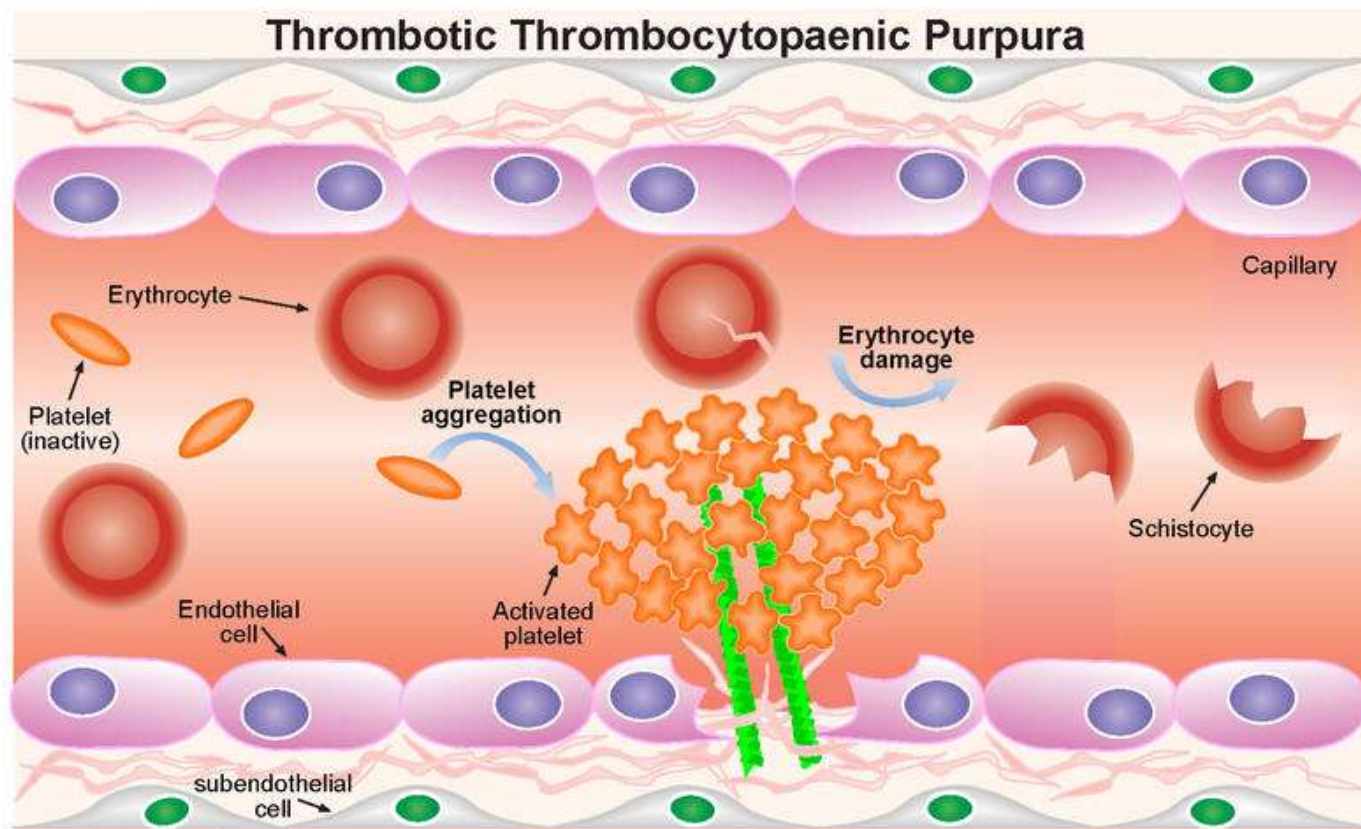
* Data are from the day of diagnosis, defined as the day of the first plasma exchange treatment. ADAMTS13 activity was <10 percent of normal in all cases.

• Acute renal failure is defined as an increased serum creatinine of ≥ 0.5 mg/dL/day for two consecutive days or dialysis together with a serum creatinine of ≥ 4.0 mg/dL. Normal renal function is defined as all creatinine values < 1.5 mg/dL.

Δ For calculation of the "pentad" of clinical features, patients' minor neurologic abnormalities and renal insufficiency were included. The three patients who had all five clinical features of the "pentad" all had additional or alternative diagnoses: one had a preceding diagnosis of systemic lupus erythematosus, one was subsequently diagnosed with Streptococcus pyogenes sepsis, and one was subsequently diagnosed with fulminant hepatitis A.

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Pathophysiology





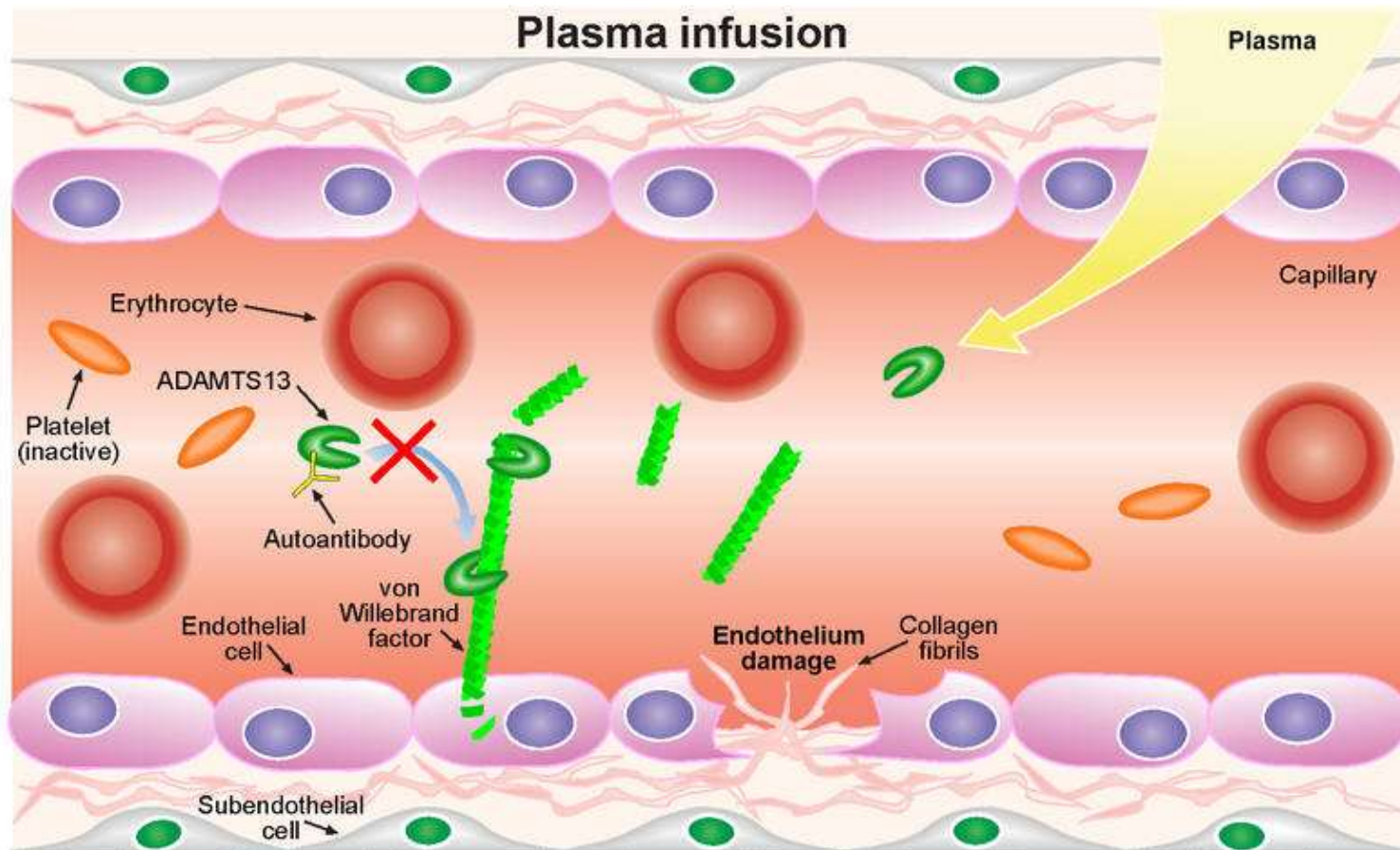
Platelets express cell surface GPIb receptors that recognise von Willebrand factor bound to collagen fibrils exposed at the site of endothelium damage. In TTP, the large multimeric chains of von Willebrand factor recruit and activate excessive numbers of platelets, which in turn leads to platelet depletion (thrombocytopenia). The large aggregation of platelets also impedes the passage of erythrocytes through small blood vessels and can cause the cells to shear, resulting in anaemia and organ ischaemia. Fragments of erythrocytes are visible in blood smears and are known as schistocytes.



- **ADAMTS13 mangler**
- VWF multimer spaltes ikke
- Lange multimerer der binder mange trombocytter og aktiverer flere
- Baggrund:
 - Autoantistoffer mod ADAMTS13
 - Familiær (mutation)

Medfører:

Trombocytopeni
 Beskadigelse af erythrocyterne ved passage forbi multimerV
 trombocyt "klumper"
 Mekanisk skade af erythrocyterne – ødelægges/ændrer form
 Skizocytter
 Medfører hæmolytisk anæmi og organskade
 LDH forhøjelse: vævsiskæmi og hæmolyse



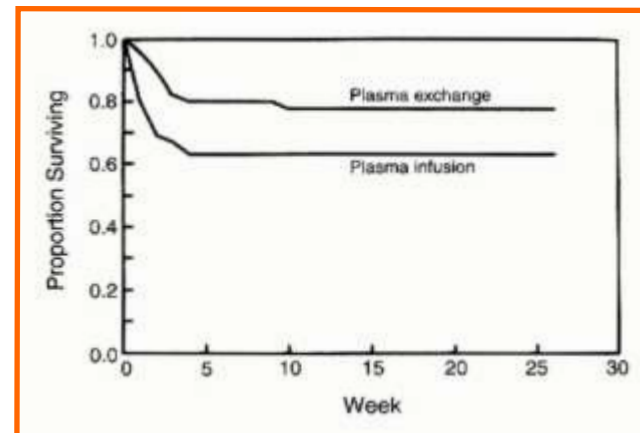
TTP can be treated by plasma infusion or exchange therapy which provides the missing enzyme ADAMTS13 and restores proteolytic cleavage of the large multimeric chains of von Willebrand factor into smaller fragments. Plasma exchange therapy additionally contributes to the removal of the ADAMTS13 inhibitor, such as autoantibodies.

Plasma: indeholder ADAMTS13

Plasma udskiftning: Fjerner autoantistoffer og multimere

Behandling TTP:

- **Behandling:**
- **Undgå trombocytinfusion**
- Plasma ASAP
 - Tilfører ADAMTS13
- Plasmaferese
 - Fjerner autoantistoffer mod ADAMTS13
 - Fjerner multimere
- Prednisolon 100 mg x 1
- Mabthera/rituximab
 - Færre PEX
 - Hurtigere CR
 - Kortere hospitalsophold
 - (Westwood et al. J Thromb Haemostas 2013; 11: 481.)
 - Multicenter studie +/- rituximab pågået siden
 - A multicentre study +/- rituximab ongoing
 - DeGeorge et al. Journal of Clinical Apheresis 2006; 21: 49)



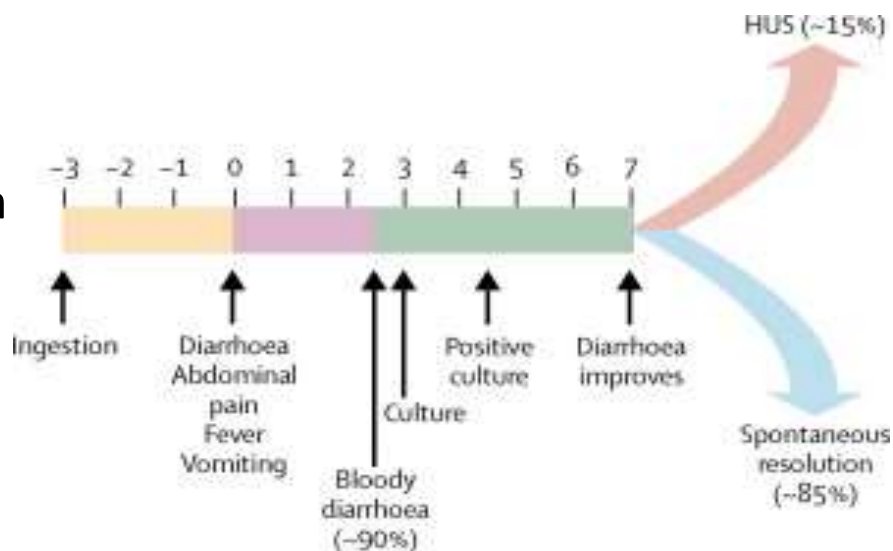
Trombotisk Mikroangiopati

- 1) TTP=Trombotisk trombocytopenisk Purpura
- 2) Hæmolytisk **Uræmisk** Syndrom
- 3) Sekundære Trombotiske mikroangiopatier
 - Tilstande hvor trombotisk mikroangiopati opstår som ledsagefænomen til anden lidelse

Hæmolytisk **uræmisk** syndrom:

- **Incidens:**
 - 2 pr 100.000 pr år
 - Børn 6 pr 100.000 pr år, bedre prognose
- **Ætiologi:**
- > 90 % af HUS skyldes infektion med shigella toxin producerende E. coli (STEC):
 - Shigella dysenteriae,
 - Enterohæmorrhagisk E.coli O157, O104, andre
- Opstår 2-10 dage efter prodrom periode med blodig diare
- 3-20 % af personer med STEC infektioner resulterer i HUS

- **Præsentation:**
- MAHA
- Trombocytopeni (ofte mildere end TTP)
- **Akut nyresvigt**, ofte svært
- 50 % af HUS ptt kræver dialyse
- 25 % får CNS påvirkning



Bønnespirer i Tyskland

- **Foråret 2011**

- NEJM 2011; 365; 1771-80
- 3850 STEC gastroenterit tilfælde
- 845 (**22%**) udviklede HUS
- 36 fatale
- 88% voksne
- Median inkubation: 8 dage
- Median tid diare -> HUS: 5 dage
- STEC E. coli O104:H4

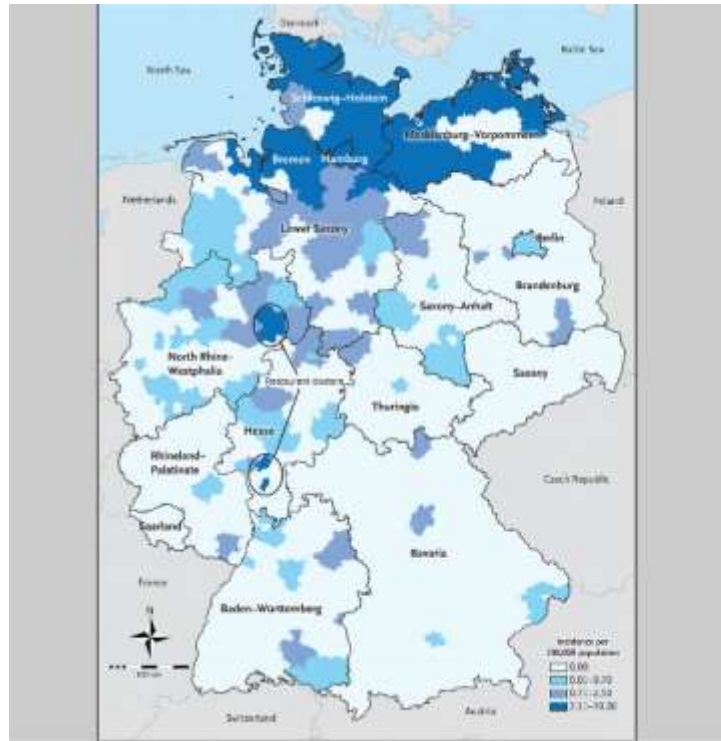


Figure 1. Incidence of the Hemolytic-Uremic Syndrome According to County in Germany.

The incidence shown is per 100,000 population. A total of 845 cases were detected in this outbreak. Cases are attributed to a particular county if that county was the probable site of infection.

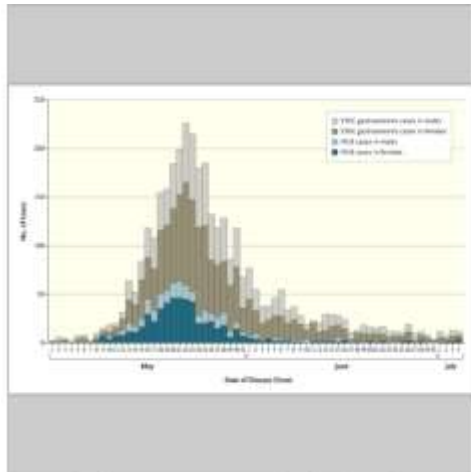


Figure 2. Epidemiologic Curve of the Outbreak.

Shown are the numbers of cases of the hemolytic-uremic syndrome (HUS) and of STEC toxin-producing Escherichia coli (STEC) gastroenteritis, according to law. Only cases with a known date of onset are included here — 882 of 845 cases of the hemolytic-uremic syndrome and 2700 of 2871 cases of STEC toxin-producing E. coli diarrhea.

Trombotisk Mikroangiopati

- 1) TTP=Trombotisk trombocytopenisk Purpura
- 2) Hæmolytisk **Uræmisk** Syndrom
- 3) **Sekundære Trombotiske mikroangiopatier**
 - Tilstande hvor trombotisk mikroangiopati opstår som ledsagefænomen til anden lidelse

Sekundær TMA

- 1) Malign hypertension
- 2) Graviditets associeret
- 3) Infektioner
- 4) Autoimmune sygdomme
- 5) Cancer
- 6) Medikamentel
- 7) Postoperativ
- 8) Transplantationer
- Svær hypertension
- Præeklampsi, HELLP
- Svære infektioner, DIC
- SLE, vaskulitter, ACAS
- Trousseau, Metastaser
- Trc-inh, kemoterapeutika
- Operationer, ofte cardielle
- Organ, allo KMT

Ref: Williams hematology, 7th edition, 2006, s 2035

Secondary MAHA / TMA

Unspecific manifestation of an underlying clinical disorder

-e.g., cancer or infection

-TMA opstår som følge af sygdommen

Karakteristika TTP, HUS og aHUS

	Trombocytter	MAHA	Nyresvigt	Diagnose	Behandling
TTP	Meget lave 10-30 =Hæm afd	Ja	Ingen/let	ADAMTS13 <5-10 %	PEX
HUS	Lave Typisk >30	Ja	Ja, ofte svær 50 % dialyse =Nefro afd	STEC	Understøttende
aHUS	Variabel Typisk > 30	ja	Ja, variabel	Komplement defekt Genetisk	PEX Soliris

Ref: ASH education session: Spin doctors: apheresis for hematologists, dec 2014

Hæmatologi og ATE:

- **Cancere generelt:**
- **Venøs tromboemboli**
 - Op til **20 %** af cancer ptt (MM har RR 80!)
- **Arteriel tromboemboli**
 - Anne Mette Hvas i går?
 - Ca. **3 %** af ptt
 - Autopsi: ca 7 %
 - Riskoen størst de første 3 mdr efter diagnosen
- **Specielle trombogene sygdomme:**
 - 1) Myeloproliferative sygdomme (MPN)
 - 2) Trombotiske mikroangiopatier (TMA)
 - Hvor **ATE** absolut dominerer morbiditet og mortalitet



Trombofili udredning:

Trombokardiologi rapporten:

- 6.4. Arteriel trombofili
- **Anbefalinger:**
- Udredning for arvelig trombofili er ikke indiceret hos patienter med arteriel trombose (1B)

DSTH retningslinje:

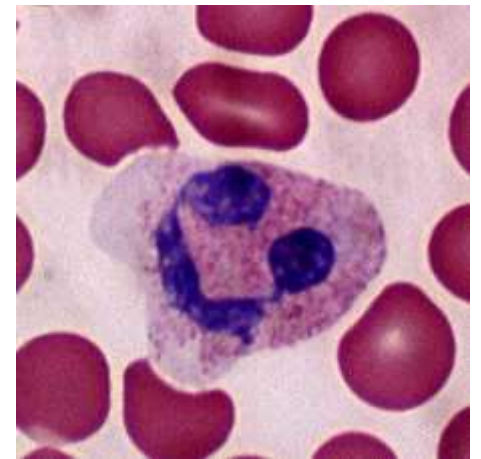
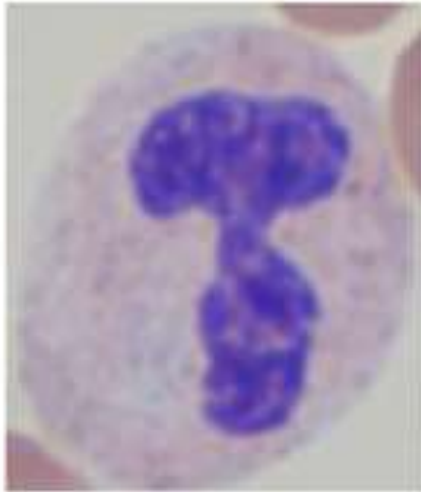
- Anbefalinger for udredning af patienter med arteriel trombose:
- » Udredning for arvelig trombofili er ikke indiceret hos patienter med arteriel trombose (1B).
- » Udredning for anti-fosfolipid syndrom kan evt. overvejes ved manglende forklaring på trombose hos **en yngre (< 40) person uden oplagte risikofaktorer** (2B).

Trombofili – sjældent indiceret:

- Arteriel trombose hos unge individer (<40 år)
- Uden andre risikofaktorer
- Betydelig forhøjet hgb, trombocytal og/eller leukocytal

- Antifosfolipid antistofsyndrom
- Myeloproliferativ sygdom
- Hæmolyse (meget sjældent årsag)

Tak for idag



Mikkel Dorff
Hæmatoogisk afdeling
SUH – Roskilde
mihd@regionsjaelland.dk