

Patofyziologie urgentních stavů v onkologii

VL - jaro 2019

29. 5. 2019

Urgentní stavy v onkologii

- Vznikají kdykoliv v průběhu malignity, od počátečních symptomů až k finálním stádiím.
 - Někdy nemůžeme odlišit, které tyto stavy jsou dány primárním onemocněním a které léčbou.
 - Jejich rychlé rozpoznání a intervence mohou prodloužit přežití zlepšit kvalitu života, a to i ve finálních stádiích.
-

Hyperkalcémie

- Vyskytuje se až u třetiny nemocných s malignitou ve všech stádiích nemoci.
 - Nejčastější výskyt u ca prsu, plic, ledvin, u mnohočetného myelomu a u T leukemií/lymfomů dospělých.
 - Příčiny:
 - systémové uvolnění „parathyroid hormone-related“ peptidu (PTHrP) buňkami tumoru, ne nutně v přítomnosti kostních metastáz.
 - Místní parakrinní stimulace osteoklastů buňkami metastáz s osteolytickými efekty.
 - Systémová sekrece analogů vitamínu D tumorem, opět ne nutně v přítomnosti kostních metastáz.
-

Hyperkalcémie

- Až 80% hyperkalcémie spojené s malignitou je způsobeno PTHrP, který je uvolňován tumorem do cirkulace.
 - **PTHrP** má podobné účinky jako parathormon kromě stimulace absorpce kalcia střevem podporou vitamínu D.
 - Jedná se u pravý paraneoplastický syndrom.
-

Parathyroid Hormone Relation Peptide (PTHrP)

- PTHrP byl objeven jako mediátor „*humoral hypercalcemia of malignancy*“ (HHM).
 - Příznaky:
 - *Hyperkalcémia*
 - *Hypofosfatémie*
 - *Zvýšená exkrece cAMP močí.*
-

OPG/RANK/RANKL jako společný efektor na úrovni imunitního a cévního systému

- ❑ OPG, RANK a RANKL jsou selektivně produkovány mnoha typy buněk v různých tkáních: lymfocyty, osteoblasty a endoteliálními buňkami
 - ❑ RANKL funguje jako faktor přežití pro dendritické buňky a jako proosteoklastogenní faktor po vazbě na RANK.
 - ❑ OPG inhibuje osteolýzu, blokuje interakci RANKL/RANK a tím limituje aktivaci osteoklastů.
 - ❑ Triáda OPG/RANKL/RANK je považována za **osteoimunomodulační** komplex.
-

STROMAL CELLS
(NORMAL)



$\frac{\text{RANKL}}{\text{OPG}}$

STROMAL CELLS
(GIANT CELL TUMOR)



$\frac{\text{RANKL}}{\text{OPG}}$

MULTIPLE MYELOMA



$\xrightarrow{\text{PTHrP}}$

$\frac{\text{RANKL}}{\text{OPG}}$

BREAST CANCER



$\xrightarrow{\text{PTHrP}}$

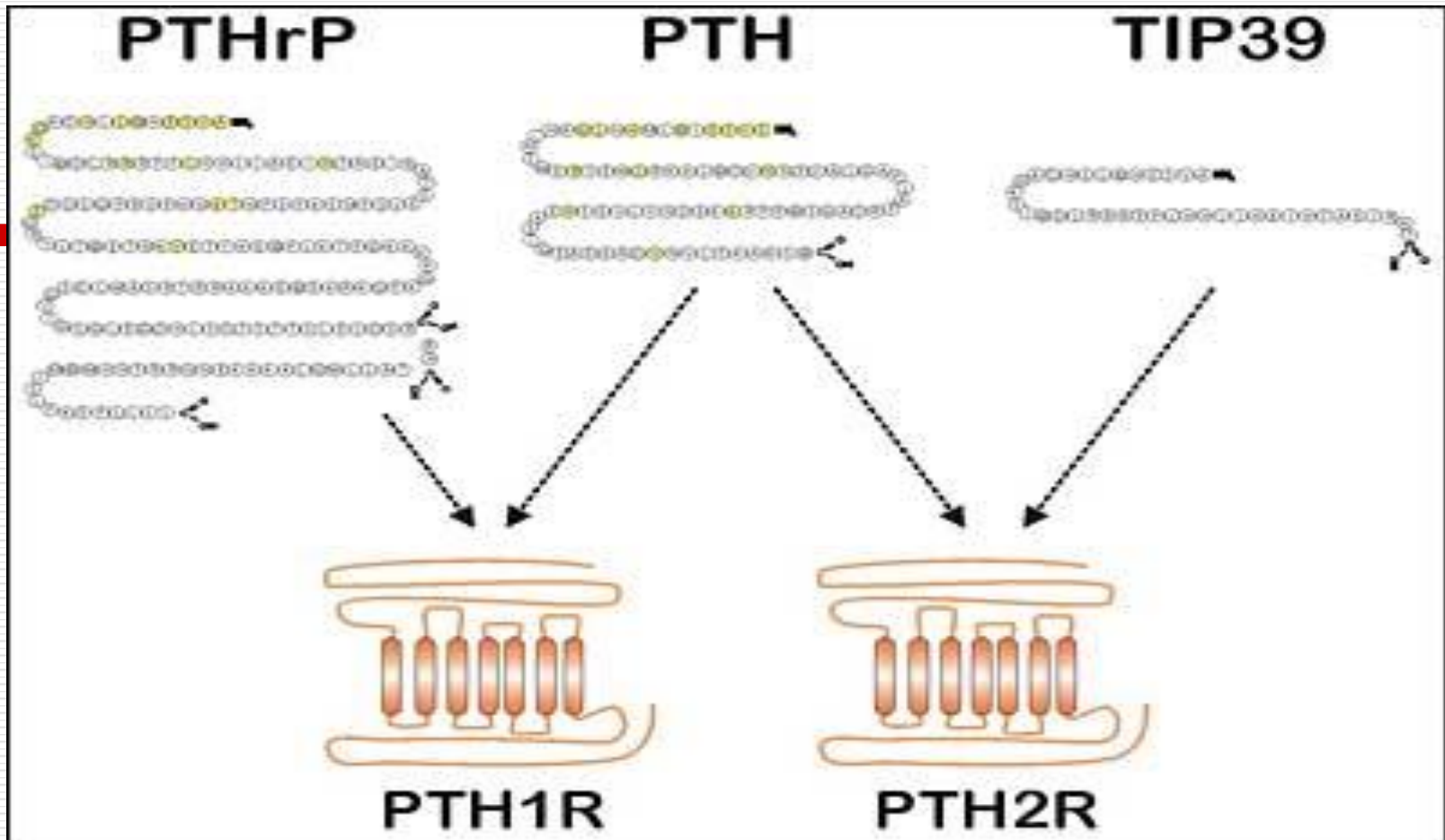
$\frac{\text{RANKL}}{\text{OPG}}$

PROSTATE CANCER



\longrightarrow

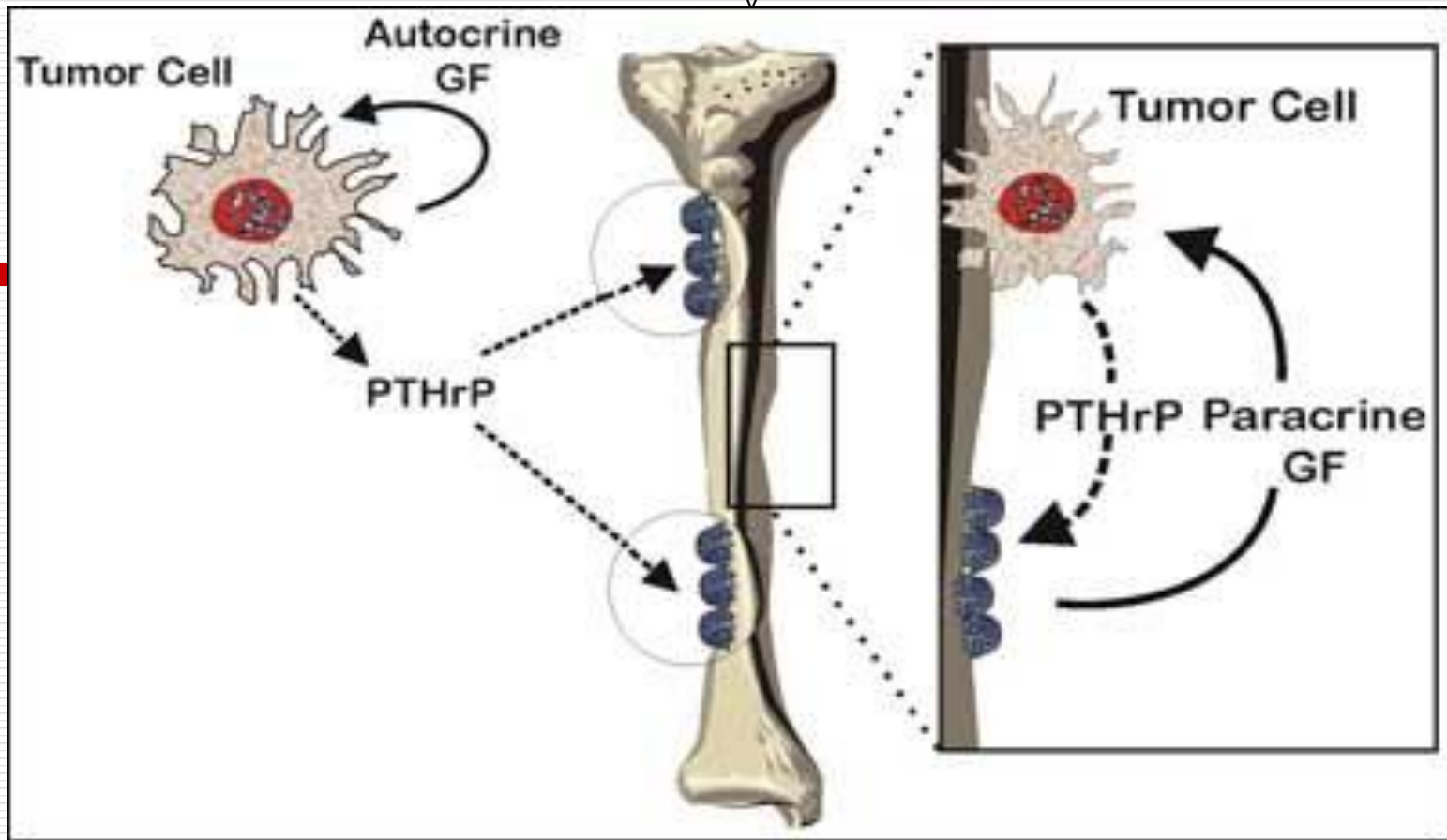
$\frac{\text{RANKL}}{\text{OPG}}$



Genetické rodiny PTH a PTHrP: PTHrP, PTH and TIP39 are probably members of the same genetic family. Their receptors PTH1R and PTH2R are 7 transmembrane G protein-coupled receptors.

Hyperkalcémie

- Kostní metastázy uvolňují lokální parakrinní působky, které stimulují osteoklasty, což vede k destrukci kosti s hyperkalcémií.
 - Nejčastěji u metastáz ca prsu a u mnohočetného myelomu.
 - Nádor prostaty často metastazuje do kosti, ale jen zřídka způsobuje hyperkalcémii.
-



Production of PTHrP regulated by growth factor (GF) in tumor states. Tumor cells are able to be stimulated at a distance (outside the bone) by autocrine growth factors to an increased production of PTHrP. It reaches via circulation the bone tissue and supports bone resorption. Metastatic tumor cells in the bone are able to secrete PTHrP supporting bone resorption and paracrine growth factors which further support PTHrP production.

Onkogenní osteomalácie (TIO)

- Onkogenní osteomalácie je paraneoplastický syndrom, u něhož kostní tumor nebo tumor měkkých tkání způsobují hypofosfatémii a sníženou hladinu vitamínu D.
-

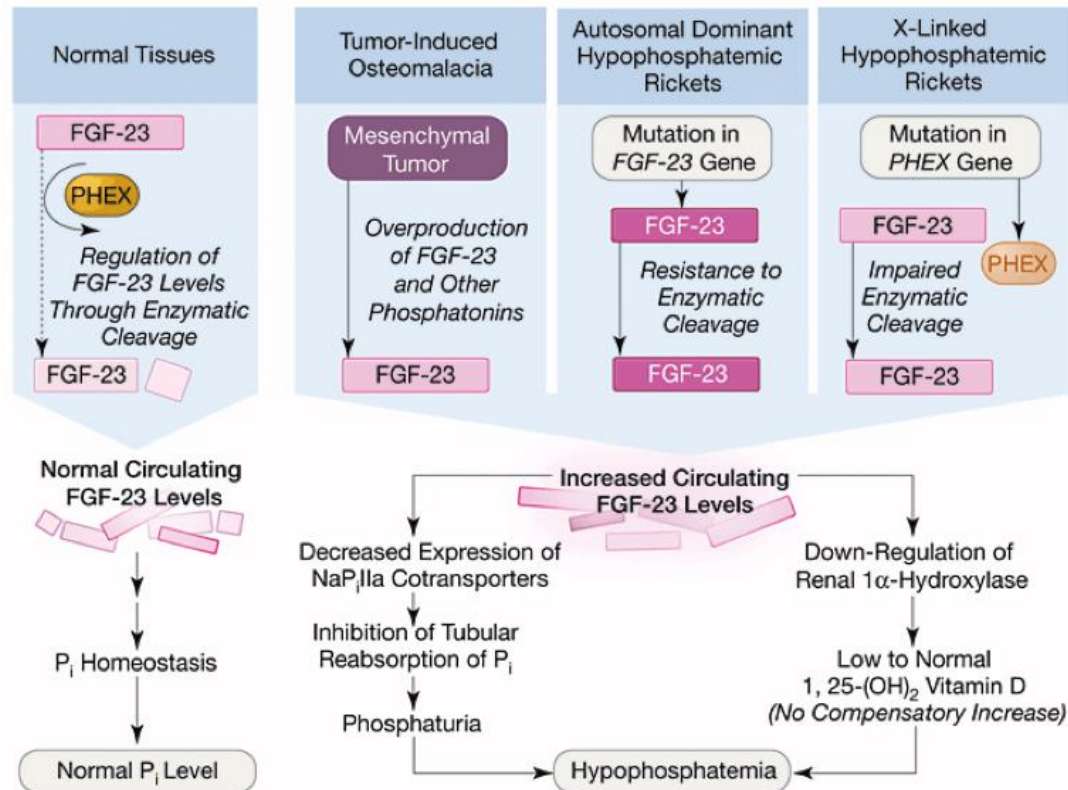
Tumor-induced osteomalacia (TIO)

Raritní paraneoplastický syndrom charakteristický ztrátou fosfátů ledvinami, což vede k hypofosfatémii a poruše kostního obrátu. Biochemie: normální hladiny kalcia a parathormonu v krvi, normální nebo nízké hladiny 1,25-dihydroxyvitaminu D a elevované hladiny alkalické fosfatázy.

Onkogenní osteomalácie

- Za tyto změny je odpovědný **fosfotonin**.
 - Fosfotonin způsobuje hyperfosfaturii inhibicí reabsorbce fosfátů v proximálních ledvinných tubulech.
 - Za jeho produkci je patrně zodpovědný „**fibroblast growth factor**“ 23 jako gen regulující fosfáty.
-

Oncogenic osteomalacia



Jan de Beur, S. M. JAMA 2005;294:1260-1267. With Permission.

Příznaky

- Nespecifické “bones, stones, moans, and groans” označuje bolest v kosterních svalech, nefrolitiázu, abdominální dyskomfort
 - Kostní bolest je obvykle spojena s výskytem metastáz
 - Ne u všech pacientů s hyperkalcémií se nutně musí vyvinout nefrolitiáza.
 - Bolest břicha vyplývá z dysregulace motility, pankreatitidy nebo závažné zácpy.
 - Letargie až koma
 - Arytmie
-

Hyponatrémie

- Otázka: volémie?
 - Hladina sodíku v krvi
-

Hyponatrémie

- ❑ Extracelulární objem tekutin je dán nikoliv plasmatickou koncentrací sodíku, ale množstvím sodíku v těle.
 - ❑ Množství sodíku v těle a objem ECT jsou si úměrné. Při vyšším obsahu sodíku v těle dochází k edémům.
 - ❑ Při poklesu hladin sodíku dochází k poklesu objemu ECT včetně cirkulace a dochází k tachykardií a hypotenzi.
 - ❑ Při nízkých hladinách sodíku je tedy potřeba posoudit stav tonicity a postupovat individuálně dle stavu.
-

SIADH

- Euvolemičtí hyponatremičtí pacienti s tumorem mají normální volum extracelulárních tekutin, což odpovídá normálnímu celkovému obsahu sodíku, ale excesivnímu obsahu vody v extracelulárním prostoru, který je způsoben zejména syndromem „**inappropriate antidiuretic hormone**“ (**SIADH**).
 - Dochází ke zvýšené resorbci vody v distálním tubulu (V2 receptory) a zvýšenou žízní, protože mechanismus žízně není dostatečně inhibován.
-

SIADH

- ❑ SIADH se vyskytuje často u zejména metastatických tumorů plic, pleury, thymu a mozku (např. 10 - 45% pacientů s malobuněčným nádorem plic má SIADH).
 - ❑ Iatrogenní příčiny hyponatrémie: cisplatina, cyklofosfamid, ifosfamid, některé alkaloidy a imatinib. Tyto léky mohou způsobit SIADH, ale také hyponatrémii z jiných příčin (např. cisplatina indukuje nefropatii se ztrátou soli, platinum-induced salt-wasting nephropathy).
 - ❑ Léky s emetogenním potenciálem mohou stimulovat ADH prostřednictvím nevolnosti a imitovat tak SIADH.
-

Hyponatrémie

- Lehká (131-135 mmol/L),
 - Střední (126-130 mmol/L),
 - Závažná (<125 mmol/L).
 - Je nutno měřit i glykémii k vyloučení falešné positivity hyperglykémie při hyponatrémii.
 - SIADH je diagnostikován, pokud (po vyloučení insuficience nadledvin a hypotyreodismu) je efektivní osmolalita menší než 275 milliosmolů (mOsm)/kg vody a osmolalita moči je vyšší než 100 mOsm/kg vody. Sodík v moči nad 40 mmol/L při dodržení definovaných podmínek.
-

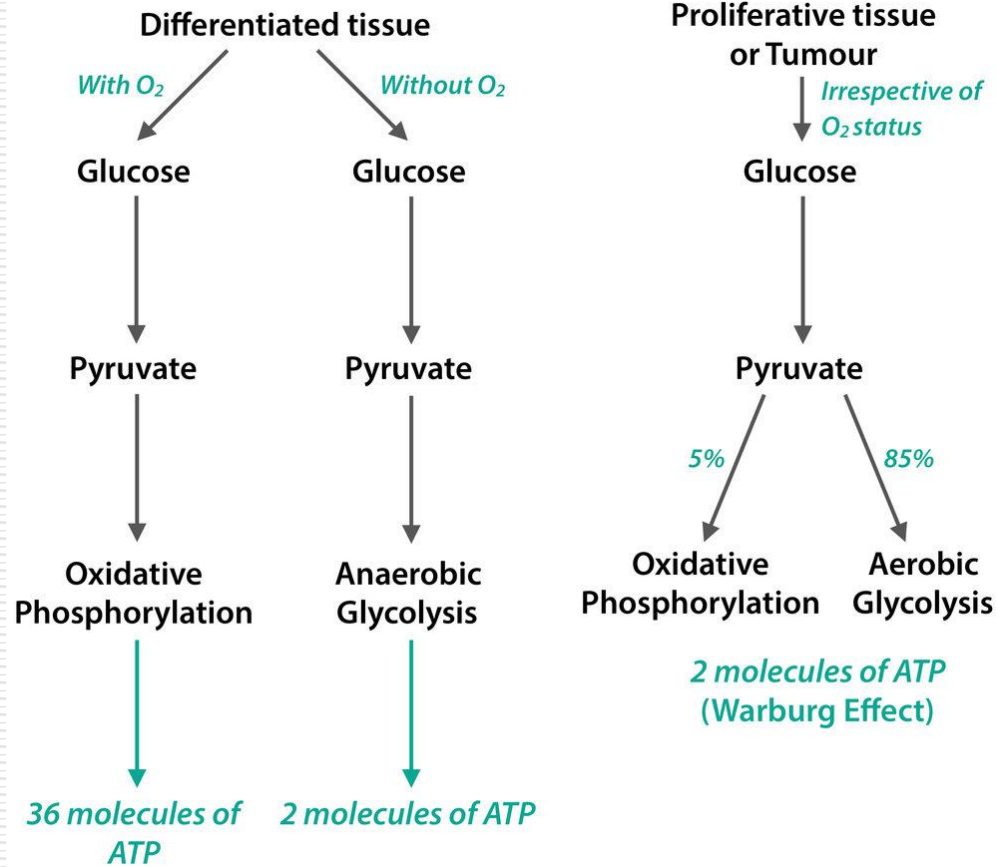
Hypoglykémie

- Několik etiologií u pacientů s tumory:
 - Ektopická produkce látek ovlivňujících metabolismus glukózy. Insulin se produkuje v insulinomech a u nesidioblastóz.
 - Mesenchymální tumory jako sarkomy, ale také střevní intestinální stromální tumory a solitární fibrózní tumory mohou produkovat „insulin-like growth factors“ (IGFs), které zvyšují utilizaci glukózy v tumorech a snižují sekreci **růstového** hormonu.
-

Hypoglykémie

- Tumory s vyšší mitotickou rychlostí mohou konzumovat glukózu tak rychle, že to vede k hypoglykémii, např. u agresivních lymfomů (např. Burkittův lymfom) nebo u malobuněčného plicního karcinomu.
 - Rychlá proliferace tumoru povede v tomto případě také k vyšší tvorbě laktátu, a to i v nepřítomnosti hypoxémie.
 - Tumory jsou schopny také infiltrace orgánů klíčových pro metabolismus glukózy (hepatocelulární karcinom, feochromocytom).
-

Warburg effect



Příznaky a symptomy hypoglykémie

- Vyplývají z hypoglykémie v NS a adrenergní aktivace
 - Neurologické manifestace: poruchy vidění, zmatenost, záchvaty, koma, třes.
 - Reakce katecholaminů na hypoglykémii zahrnují palpitace, pocení, dilatace pupil
-

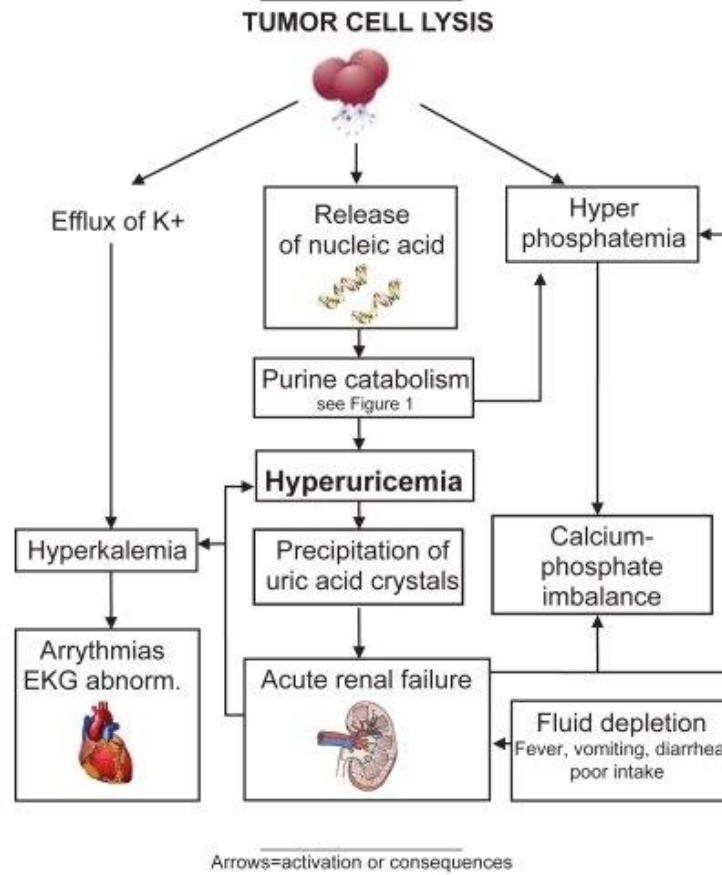
„Tumor Lysis Syndrome“ = syndrom lýzy tumoru (TLS)

- Objevuje se, když buňky tumory uvolňují svůj obsah do cirkulace, spontánně nebo v důsledku léčby. To vede k vyloučení elektrolytů a nukleových kyselin do cirkulace.
 - Rychlý rozvoj **hyperkalémie, hyperurikémie a hyperfosfatémie** může vést až k život ohrožujícím efektům na cílové orgány, jako jsou **myokard, ledviny a CNS**. Hrozí také trombotizace mikrocirkulace v důsledku aktivace koagulace nádorovým detritem (**DIC**).
 - Hypokalcémie jako následek hyperfosfatémie může být součástí tohoto syndromu.
-

TLS

- Klinicky je TLS diagnostikován, pokud je přítomen alespoň jeden příznak z následujících tří:
 - **akutní renální selhání** (1,5 x vyšší a vyšší kreatinin v krvi, který nelze přisoudit medikaci)
 - **arytmie** (včetně náhlé srdeční smrti),
 - **křeče**
 - ARS: pokles produkce moči, uremický syndrom, elektrolytová obstrukční uropatie
 - Artralgie v důsledku nárůstu kyseliny močové v krvi
-

TLS



TLS

- ❑ TLS is more common in the rapidly proliferative hematologic malignancies such as acute lymphoblastic leukemia (ALL), acute myeloid leukemia (AML), and Burkitt lymphoma, but has been documented in solid tumors, notably small cell lung cancer, germ cell tumors, inflammatory breast cancer, and melanoma. Liver metastases may increase TLS risk.
 - ❑ Treatment-provoked TLS can occur following chemotherapy, treatment with single-agent corticosteroids in patients with sensitive tumors, radiation, surgery, or ablation procedures. The onset of TLS can be delayed by days to weeks in a patient with a solid malignancy.
-

Kardiovaskulární emergentní stavy

Perikardiální efúze a srdeční tamponáda

- ❑ Maligní perikardiální výpotek se vyvíjí při přímém nebo metastatickém postižení perikardu. Přímo u nádorů v dutin hrudní: plicní tumory, rakovina prsu, mediastinální lymfomy.
 - ❑ Metastázy v epikardu jsou u některých nádorů prsu a plic a u melanomu.
 - ❑ Primární neoplazmata perikardu jsou extrémně vzácná (mezoteliomy).
 - ❑ Léčba tumoru, zejména ozařování hrudníku, může způsobit transudační výpotek. Zánětlivý intraperikardiální exsudát v důsledku infekce u imunosuprimovaných pacientů.
-

Kardiovaskulární emergentní stavy

Perikardiální efúze a srdeční tamponáda

- Krátkodobě se perikard může roztáhnout až na objem 2 L.
 - Pravá komora je vnímavější vůči podmínkám extrinsické komprese. To omezí diastolické plnění komory (komor) a vede k poklesu srdečního výdeje. Patofyziologicky se může jednat až o tamponádu.
-

Kardiovaskulární emergentní stavy

Perikardiální efúze a srdeční tamponáda

- ❑ Perikardiální tamponáda může být asymptomatická, ačkoliv prognosticky je závažná, zejména jedná –li se o perikardiální výpotek objemnější než 350 mL.
- ❑ Perikardiální symptomy mohou předcházet rozvoji tamponády.
- ❑ Klasické příznaky tamponády (Beckovo trias):
 - ✓ Hypotenze,
 - ✓ Zvýšený tlak v jugulárních žilách,
 - ✓ Ztlumené prekordium.

Menší část pacientů s tamponádou má všechny tři příznaky. Většina pacientů popisuje ~~dyspnoi a dyskomfort~~ v oblasti hrudníku, které se mohou rozvíjet náhle.

Kardiovaskulární emergentní stavy

Perikardiální efúze a srdeční tamponáda

- Tamponádu může způsobit už výpotek 100 mL, **pokud vzniká rychle**.
 - I když výpotek vzniká pomaleji, musíme počítat se syndromem „poslední kapky“, který vede ke zhroucení patofyziologických kompenzačních mechanismů a k **náhlému významnému poklesu srdečního výdeje**. Tímto způsobem i chronicky vznikající výpotek může vést k hyperakutní symptomatologii.
-

Diagnóza

- Tachykardie v podstatě vždy, pulsus paradoxus více než 10 mm Hg.
 - RTG plic: kardiomegalie a klasický “water bottle” srdeční stín.
 - EKG – nízká voltáž, posun srdeční osy v důsledku pohybu v naplněném perikardiálním vaku.
 - Echokardiografie potvrzuje kolaps pravé komory během časně diastoly.
-

Syndrom vény cavy superior (SVC)

- VCS vrací všechnu krev z hlavy, krku a horních končetin do pravé síně.
 - Primární nebo metastazující tumory mohou způsobit její kompresi.
 - Neonkologické etiologie zahrnují syfilitické aortální aneurysma, fibrózní mediastinitidu, substernální hypertrofii štítné žlázy, granulomatózní nemoci (TBC, sarkoidóza) a trombózu, danou hyperkoagulačním stavem nebo v důsledku poškození endotelu.
-

SVC

- Stav pacienta je dán rozsahem komprese a rychlostí jejího rozvoje. Blokáda se lépe toleruje, pokud je čas na otevření/novou tvorbu kolaterál (z v. azygos a interní mamární žíly), což je proces trvající týdny
 - Pacientovy **cévy na krku** mohou pak být **viditelně rozšířené**.
 - **Edém na pažích, pletora obličeje** (ne vždy unilaterální), **chemosis** (= edematózní prosáknutí spojivky), a **periorbitální edém**. Alarmující je **stridor; zúžení laryngu a faryngu** v důsledku edému.
 - **Zhrubění hlasu a dysfagie** – také důsledek edému.
Presynkopy a synkopy- porucha kompenzace srdečního výdeje a jeho pokles
 - **Bolesti hlavy** v důsledku distenze cerebrálních cév oproti dura mater; příznaky **zmatenosti** svědčí pro edém mozku. Tyto příznaky zřetelnější **ve stoje**.
-

Diagnóza

- Tumory klasicky asociované s SVC jsou rakoviny plic (zejména pravostranné), rakoviny prsu, primární mediastinální lymfomy, lymphomy, thymomy a tumory z germinativních buněk (primární nebo metastazující do mediastina).
 - Pro Dg jsou zásadní zobrazovací techniky, zejména pokud se intervenuje ozařováním nebo endovaskulárními stenty.
-

Infekční urgentní stavy

□ Neutropenní horečka

- Absolutní počet neutrofilů pacienta může klesat v důsledku **leukemických nebo metastatických interferencí v kostní dřeni**. Nejčastěji je však zaznamenána jako **důsledek cytotoxické léčby**.
 - Opět záleží na rychlosti poklesu: chemoterapie, imunosuprese; redukováná GFR, kardiovaskulární komorbidity
 - Nejvyšší riziko neutropenie u antracyklinů, taxanů, inhibitorů topoisomerasy, platinum, gemcitabin, vinorelbin a některá alkylační činidla jako cyklofosfamid a ifosfamid.
-

Neutropenní horečka

- ❑ Infekce jako příčina v polovině případů.
 - ❑ Dg: teplota měřená jednorázově v ústech $38,3^{\circ}\text{C}$ (101°F) nebo $38,0^{\circ}\text{C}$ ($100,4^{\circ}\text{F}$) nebo vyšší 2x v hodinovém intervalu.
 - ❑ Horečka jako jediný klinický příznak. Nemusejí být přítomny příznaky na kůži a měkkých tkáních (erytém, indurace); abscesy neakumulují neutrofilny produkující hnis.
 - ❑ Plicní infekce nemusejí být zřetelné na poslech a nemusejí být radiograficky viditelné.
-

Infekční urgentní stavy

- Jen u minority febrilních neutropenií se podaří identifikovat odpovědné infekční agens.
 - **Gram+ koky** (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, the *Streptococci viridans*, and *Enterococcus faecalis* a *faecium*. *Corynebacterium* je nejčastější.
 - **Gram- mikroorganismy**: *Escherichia coli*, *Klebsiella* species, and *Pseudomonas aeruginosa*.
 - ***Candida* nejčastější, *Aspergillus* a *Zygomycetes*** nejobávanější pro jejich angioinvasivní predilekci.
-

Neurologické urgentní stavy

- ❑ **Maligní komprese hřbetní míchy (MSCC)**
popsána poprvé v roce 1925 Spillerem.
Potřebuje promptní zásah k zachování funkcí CNS.
 - ❑ Všechny tumory mohou tento sy způsobit, za 15-20% případů zodpovídají nádory prsu, prostaty a plic; za dalších 5-10% non-Hodgkinské lymphomy, karcinomy ledvina myelom.
 - ❑ 5- 25% případů MSCC jsou iniciální prezentací malignity.
-

Neurologické urgentní stavy

- Časná detekce je kriticky významná.
 - Klinický stav variabilní v závislosti na lokalizaci, závažnosti a délce trvání komprese.
 - Iniciální symptomy zahrnují **bolest zad** (90% případů). Nutná pozorná diferenciální diagnostika. Může se jednat o iniciační příznak malignity.
 - Bolest zad se může zhoršovat a obvykle předchází navazující neurologické syndromy za týdny až měsíce.
 - Cervikální komprese může působit bolest pod lopatkou
 - Thorakální může způsobovat lumbosakrální nebo bolest kyčle
 - Lumbosakrální může vypadat jako thorakální
-

Maligní komprese hřbetní míchy (MSCC)

- Je potřeba postupovat rychle: kompletní vyšetření musí být hotovo do 48-72 hodin, pokud není neurologický deficit. Pokud už existuje neurologický deficit, je nutno vyšetřit okamžitě, aby nedošlo k permanentnímu poškození NS.
 - Zlatý standard pro Dg MSCC je **MRI** (senzitivita 93%, specifita 97%, celková spolehlivost 95%).
-

Neurologické urgentní stavy

- V přítomnosti symptomů jiných než je bolest je velmi pravděpodobná rychlá progresse. Jedná se o svalovou slabost, poruchu senzorických funkcí, dysfunkce autonomního nervového systému. Syndrom caudy equiny může být přítomen v důsledku retence moči a inkontinence (senzitivita 90%, specifita 95%). Snížená citlivost na hýždích apod.
 - Zvýšená citlivost na poklep v postižených míšních oblastech u většiny pacientů.
 - Valsalvův manévr může zhoršovat bolest zad.
 - Hyperreflexie, spasticita a ztráta citlivosti (na polohu, teplotu, drážděním a vibraci).
 - Hluboké šlachové reflexy hypoaktivní nebo nepřítomné.
 - Pozdní příznaky zahrnují slabost, Babinského příznak a snížený tonus análního sfinkteru.
-

Zvýšený intrakraniální tlak

- Zvýšený intrakraniální tlak (ICP) sekundární při malignitě může v mozku způsobit devastující neurologické poškození. Nutná rychlá identifikace a terapie.
 - Většina intrakraniálních neoplasmat je metastatická (nádory plic-20%, nádory prsu - 5%, melanom - 7%, nádory ledvin - 10% a kolorektální karcinom 1%).
 - Neléčení pacienti mají medián přežití cca 4 týdny!!!
-

Klinická přítomnost mozkových metastáz

- ❑ Variace dle místa, velikosti a rychlosti růstu tumoru.
 - ❑ Oproti benigním lezím se **bolesti hlavy** většinou zhoršují po Valsalvově manévru a jsou doprovázeny nauzeou a zvracením
 - ❑ Častěji jsou nejhorší bolesti ráno, zlepšují se v průběhu dne; zdaleka ne u všech pacientů.
 - ❑ Křeče přítomny u 10% - 20% pacientů a jsou téměř exkluzivně způsobeny supratentoriálními lezemi.
 - ❑ Cévní mozkové příhody, pokud tumor embolizuje, krvácí nebo utlačuje arterii. Nejčastěji u melanomu, choriokarcinomu, rakovin štítné žlázy a karcinomu ledvin (hemoragické příhody).
 - ❑ Fokální neurologické dysfunkce jsou závislé zejména na lokalizaci leze.
-

Křeče

- Jako příznaky intrakraniálních metastáz přítomny u 10% to 20% pacientů.
 - Mohou, ale nemusejí se vyskytovat v souvislosti se zvýšeným intrakraniálním tlakem.
 - Status epilepticus – emergentní léčba
-

Hematologické urgentní stavy

Hyperviskózní syndrom

- **Hyperviskózní syndrom (HVS)** způsoben zvýšenou viskozitou krve. Zvýšená viskozita krve je způsobena **nadbytkem proteinů**, zejména imunoglobulinů (Igs), zejména u **Waldenströmovy makroglobulinémie (WM) (85%) a mnohočetného myelomu (MM)**.
 - Může být způsobena také **nadbytkem celulárních složek krve** u hyperproliferativních stavů, jako je **leukémie nebo myeloproliferativní stavy** typu polycytemia vera (PV).
-

Hematologické urgentní stavy

Hyperviskózní syndrom (HVS)

- “Klasická triáda“ zahrnuje **neurologické abnormality, poruchy vidění, a krvácení**, ačkoliv pro diagnózu nemusejí být přítomna všechna tři kritéria.
 - Hyperviskozita vede k poruchám mikrocirkulace především v mozku, což se manifestuje jako **bolest hlavy, poruchy psychiky, nystagmus, závrať, ataxie, parestezie, křeče nebo dokonce koma**.
-

Hematologické urgentní stavy

Hyperviskózní syndrom (HVS)

- Oční vyšetření může detekovat hyperviskozitu podle dilatovaných, přeplněných vén typu "sausage links," což se označuje také jako „fundus paraproteinemicus“. Při neléčeném vývoje může vést až ke kompletní okluzi sítnicových vén a hemoragiím typu „**flame-shaped**“.
 - Slizniční krvácení a purpura v důsledku poruchy primární hemostázy (destičky zmateny přítomností vysokých koncentrací Ig).
 - Další klinické konsekvence HVS: **kongestivní srdeční selhání, ischemická akutní tubulární nekróza a edém plic, multiorgánové selhání.**
-

Hematologické urgentní stavy

Hyperviskózní syndrom

- U zdravých osob je nejlepším indikátorem krevní viskozity **hematokrit**. Z bílkovin ji determinuje zejména **fibrinogen** (velká molekula, asymetrický tvar, náboj a koncentrace. Významnější než albumin, přestože albuminových molekul je v krvi nejvíce.
 - U paraproteinémií, jako je WM a MM se v krvi objevují excesivní množství **imunoglobulinů**. Nejčastěji se vyskytujícím Ig je zde IgM (1000 000 kD), ale HVS pozorujeme i u MM s hyperprodukcí k lehkých řetězců.
-

Hematologické urgentní stavy

Hyperviskózní syndrom

- Jakmile se koncentrace Ig zvyšuje, tvoří se agregáty, které vážou vodu prostřednictvím cukernatých složek, které obsahují, což vede k nárůstu onkotického tlaku a zvýšenému odporu krevního řečiště.
 - Igs jsou pozitivně nabitý, a proto snižují odpuzující síly mezi negativně nabitými erytrocyty. Pokud jsou přítomny v nadbytku, vážou se Ig na erytrocyty prostřednictvím elektrostatických sil, což vede k tvorbě **shluků erytrocytů a snížené deformability erytrocytů**. To může vést k poruchám přepravy erytrocytů, mikrovaskulární kongesci, snížené perfúzi tkání a jejich ischemickému poškození.
-

Hematologické urgentní stavy

Hyperviskózní syndrom

- ❑ Polycytémia vera (PV) zvyšuje viskozitu krevní prostřednictvím zvýšení masы erytrocytů.
 - ❑ PV může způsobovat další cévní symptomy a komplikace sekundární trombózou s destičkovou hyperagregabilitou, leukocytózou a zvýšeným hematokritem.
 - ❑ Pokles průtoku krve mozky a vysoká incidence trombotických mozkových příhod u pacientů s PV.
-

Leukostáza

- Leukostáza je hematologická urgentní situace, která je asociována s respiračním selháním, intrakraniálním krvácením a časnou smrtí. V nerozpoznaném a promptně neléčeném případě smrtnost až 40%.
 - Riziko se zvyšuje s nárůstem počtu bílých krvinek (WBC) nad 100 000/mm³. Incidence 5% - 13% u pacientů s AML a 10% -30% u dospělých pacientů s ALL.
-

Leukostáza

- Další rizikové faktory jsou mladší věk; ALL s 11q23 rearrangementem nebo Fialdelským chromosomem; AML subtypy M3, M4 a M5.
 - Hyperleukocytóza s sebou nese horší prognózu se zvýšeným rizikem časné mortality, speciálně pro pacienty s ALL. WBC počet je pro pacienty s ALL nejvýznamnějším prognostickým faktorem: **pacienti s WBC vyšším než 50 000/m³ mají zvláště špatnou prognózu**: velmi málo dětí s hyperleukocytózou dlouhodobě přežívá.
-

Leukostáza

- The pathophysiology of leukostasis is not completely understood. There is believed to be a component of “sludging” by the leukemic blasts in the microvasculature secondary to increased whole blood viscosity.
 - On average, the leukemic myeloblasts have a mean cell volume that is almost twice that of the leukemic lymphoblasts and therefore the manifestations are more common in patients with AML than those with ALL. There is also differential expression of adhesion molecules on the lymphoblast and myeloblast cells that has been implicated in the higher incidence of leukostasis noted in patients with AML versus patients with ALL.
 - Evidence also suggests that there are leukemic blast/endothelial cell interactions that lead to vascular wall disruption as well as complement-induced granulocyte aggregation.
 - In general, whole blood viscosity is not dramatically increased in leukostasis because the rise in the WBC is often counterbalanced by a decrease in the erythrocyte count. This is important to recognize because packed red blood cell transfusions in patients with asymptomatic hyperleukocytosis can rapidly lead to leukostasis.
-

Leukostáza

- ❑ Může postihnout kterýkoliv systém, nejčastěji ale respirační a CNS.
 - ❑ Příznaky: **respirační dyspnoe až závažný respirační dystres** s difúzními intersticiálními nebo alveolárními infiltráty (rtg).
 - ❑ **Neurologické příznaky**: lehké poruchy vědomí. Bolest hlavy, zmatenost, tinitus, poruchy vidění, poruchy zorného pole. Fyzikální vyšetření: edém papily, zvýšená náplň retinálních vén, retinální hemoragie. Intrakraniální krvácení s fokálními neurologickými deficity.
 - ❑ **Infarkt myokardu, ischemie DK, trombóza renálních vén, DIC.**
 - ❑ **Horečka** přítomna téměř vždy, nad 39°C. Dif Dg sepse...
 - ❑ **Trombocytopenie** téměř vždy (někdy falešně negativní chyba counterů: fragmenty WBC mohou být počítány jako destičky...)
 - ❑ **DIC** zejména u subtypu M3 AML, může se vyskytnout u všech typů leukémií.
-

Respirační urgentní stavy

- ❑ **Maligní obstrukce dýchacích cest (Malignant Airway Obstruction)**
 - ❑ Může k ní dojít teoreticky **při kterékoliv malignitě, hlavy a krku**, nejčastěji u tumorů jazyka, orofaryngu, štítné žlázy, trachey, brochů a plic.
 - ❑ Totéž **mediastinální tumory** (lymfomy, tumory ze zárodečných buněk, zejména u dětí).
 - ❑ **Primární bronchogenní karcinomy** nejčastěji (až 30%).
 - ❑ Přítomnost obstrukce nezkracuje významně přežití
 - ❑ Promptní rozpoznání a léčba významně zlepšuje kvalitu života (snižuje dyspnoi)
-

Respirační urgentní stavy

- Obstrukce dýchacích cest může být způsobena také externí kompresí trachey nebo bronchů tumorem nebo postiženou lymfatickou uzlinou.
 - Také infiltrací tumoru přes orofarynx, tracheu a bronchy se významným zúžením dýchacích cest.
-

Respirační urgentní stavy

- Klinická manifestace maligní obstrukce dýchacích cest záleží na lokalizaci a závažnosti obstrukce. Příznaky jsou nespecifické a mohou být přítomny také u exacerbací CHOPN, astma nebo bronchitis.
 - Společný příznak: **dyspnoe. Zhoršuje se v noci a vleže na zádech.**
 - Produktivní kašel, poslechové fenomény, stridor (karina, trachea). Objevují se rychle, často signalizují blížící se smrt.
-

Urgentní stavy způsobené chemoterapií

Extravazace chemoterapie

- **Extravazace** je definována jako únik chemoterapeutického léku do extravaskulárního prostoru. Může se rozvinout v průběhu chemoterapeutické léčby
 - **Vesikanty** jsou látky, které jsou schopny indukovat tkáňovou nekrózu. Patří mezi ně antracykliny, vinca alkaloidy a mitomycin C.
 - **Iritanty** jako platina, taxany a inhibitory topoisomerázy I způsobují zánětlivou reakci, ale ne tkáňovou nekrózu. Závažnost tkáňového poškození záleží také na koncentraci a objemu podané
 - **Neagresivní látky** jsou léky, které většinou nezpůsobují žádné reakce, pokud se ocitnou extravazálně.
 - Frekvence extravazálních příhod cca 0,1% - 6% u periferních infúzí a o něco méně u infúzí aplikovaných přes permanentní kanyly.
-

Urgentní stavy způsobené chemoterapií

Extravazace chemoterapie

- ❑ Důsledky extravazace chemoterapeutika se objevují okamžitě, nebo se rozvíjejí v průběhu několika dní nebo týdnů. **Bolest, tvorba puchýřů, indurace, změna barvy.**
 - ❑ **Ulcerace** se rozvíjejí dlouhodobě a mohou se zhoršovat v řádu měsíců, jak látka proniká do okolní tkáně. Ve vážných případech může nekróza kůže a podkoží vést k **infekcím, jizvení, prodloužení léčby, funkčním deficitům až k amputacím, zřídka i smrti.**
 - ❑ V případě iritantů se jedná o edém, svědění a zduření postižené tkáně. Postiženy mohou být vény: **flebitida, hyperpigmentace a skleróza podél postižené vény.** Obvykle mizí v průběhu týdnů.
 - ❑ Pacienti s malými hlubokými žilami a pacienti po četných venepuncích mají vyšší riziko. Vyšší riziko i u pacientů s neurologickými deficity (nedodržování instrukcí při aplikaci nebo snížená citlivost). Obezita, pohyb během aplikace také nesou riziko extravazace.
-

Urgentní stavy způsobené chemoterapií

Extravazace chemoterapie

- **Diagnóza**
 - Pomocí místních příznaků: bolest, erytém, otok, únik tekutiny v okolí aplikace, změna rychlosti infúze, mimocévní aplikace.
 - V případě podezření na extravazaci je nutno okamžitě aplikaci přerušit a ošetřit postižené místo.
-

Anafylaktické reakce na chemoterapii

- Potenciálně každá aplikace chemoterapeutika může vyvolat tzv. infúzní reakci, jejíž závažnost může být různá. Ačkoliv část z nich je hypersenzitivních, nedá se to říci o všech; proto se používá obecnější termín **infúzní reakce**.
 - **Anafylaxe** je málo pravděpodobná u většiny konvenčních cytotoxických látek; vyskytuje se u platinových léků a taxanů. Infúzní reakce časté u cyklofosfamidu, klofosfamidu, ixabepilonu, bleomycinu, L-asparaginázy a u monoklonálních protilátek typu rituximabu.
-

Anafylaktické reakce na chemoterapii

- Pokud se vyvine anafylaktická reakce, pozorujeme **kožní manifestace jako kopřivku nebo angioedém** (až v 90% případů) a **respirační symptomy jako dyspnoe** (až v 70% případů), a příznaky v GIT a v kardiovaskulárním systému (až 35% případů).
 - Látky obsahující platinu (cisplatina, carboplatina a oxaliplatina) mají tendenci způsobovat klasickou IgE-řízenou hypersenzitivní reakci. Většinou ale zůstane u infúzní reakce...
-

Summary

- Onkologické urgentní stavy mohou podstatně zhoršit kvalitu života všech onkologických pacientů. Proto rozpoznání jejich příznaků a znalost promptní léčby je podstatným požadavkem na všechny lékaře, kteří přijdou s pacientem do styku ve všech fázích klinického rozvoje onkologického onemocnění od prvních příznaků přes léčbu a její vedlejší účinky až k end-stage stavům těchto pacientů.
-

Díky za pozornost. Hodně štěstí!

