

Płytki krwi (Trombocyty) małe krwinki-duży kłopot ...

Interpretacja podstawowych badań laboratoryjnych,
objawów klinicznych i algorytmy postępowania terapeutycznego

Elżbieta Morawiec-Szymonik
Centrum Medyczne „Małgorzata” Jurański Ośrodek Onkologii
Częstochowa

Konferencja „Hematologia z Bliska” 30 września 2017 r.

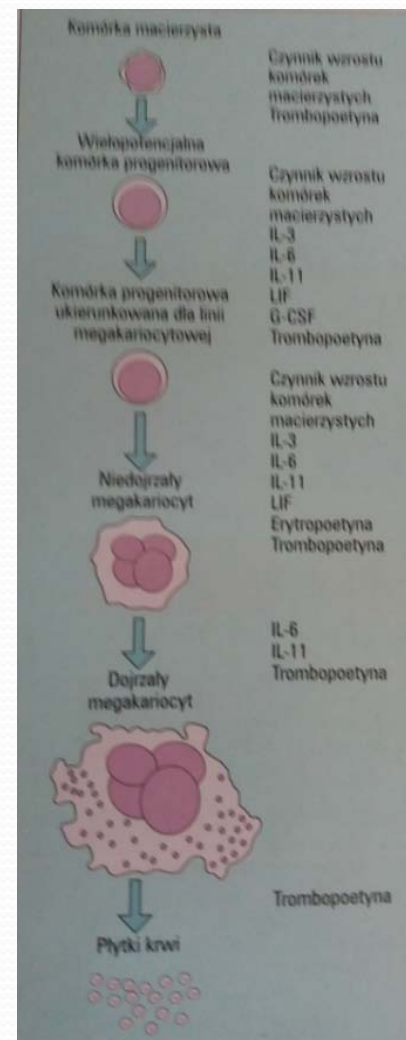
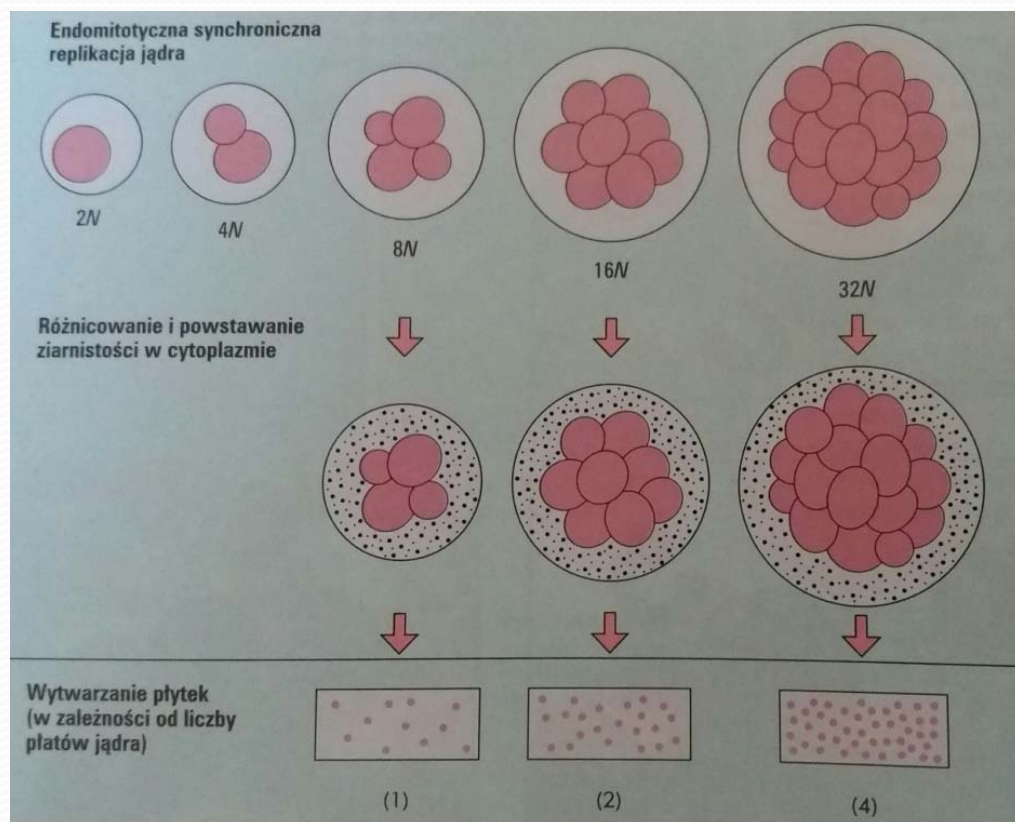


Kilka podstawowych informacji o płytkach krwi

- Komórki bezjądrzaste o dyskowatym kształcie i średnicy od 2 do 5 μm , powstające z fragmentów megakariocytów szpiku kostnego przy stymulacji cytokin - głównie trombopoetyny.
- Przeżywają we krwi obwodowej 8-12 dni, usuwane z krwioobiegu głównie w wątrobie i śledzionie przez układ fagocytarny.
- W śledzionie zmagazynowanych jest około 30% płytek ustrojowych (pula śledzionowa) pozostając w dynamicznej równowadze w płytkami krążącymi w krwi.

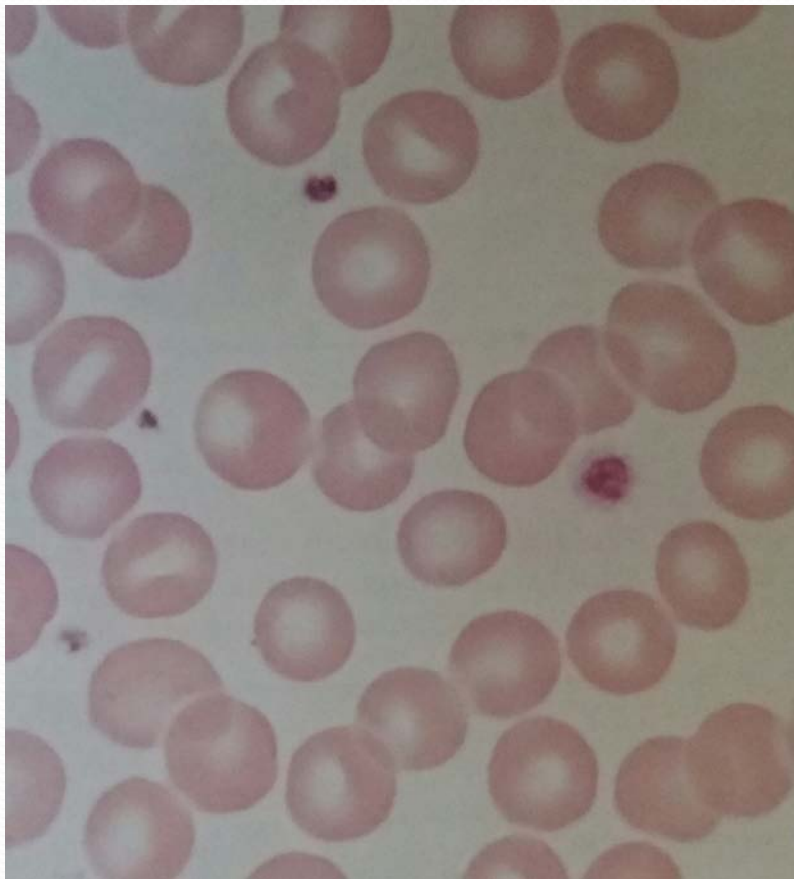
Proces płytkotworzenia

(schematy z „Atlasu hematologii klinicznej” a.v.Hoffbrand,J.E.Pettit wyd.III ,2000)

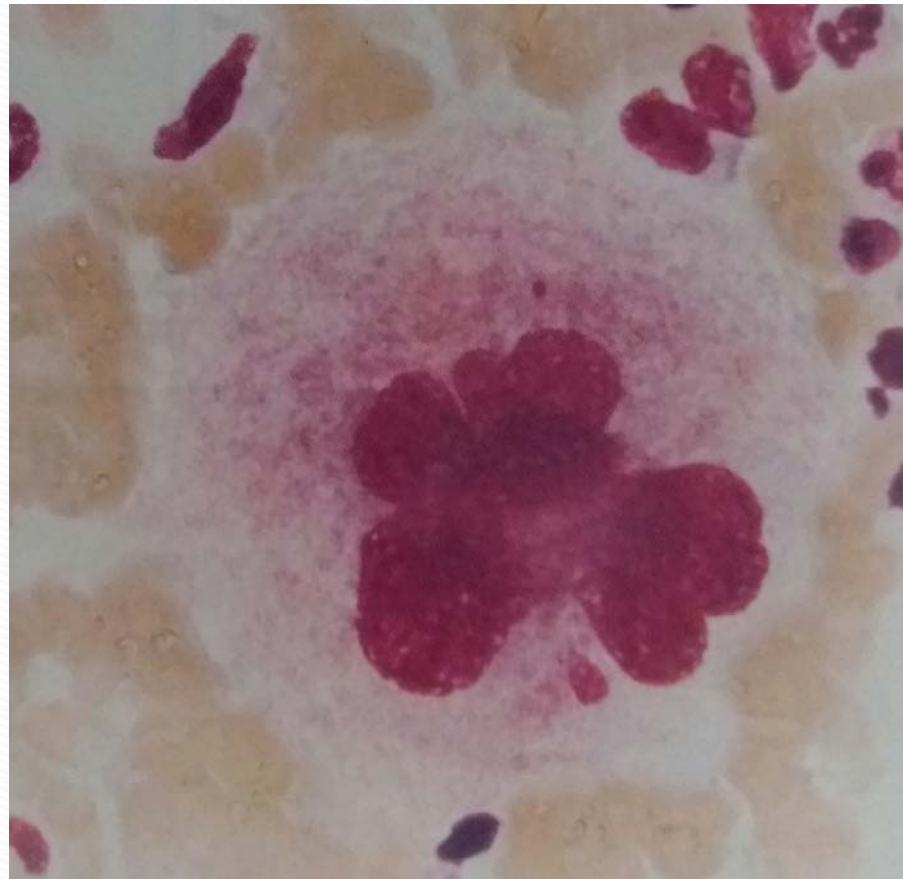


Krew obwodowa

zdjęcia pochodzą z „Atlasu hematologii klinicznej„A.V. Hoffbrand,, J.E. Pettit wyd.III r.2000)

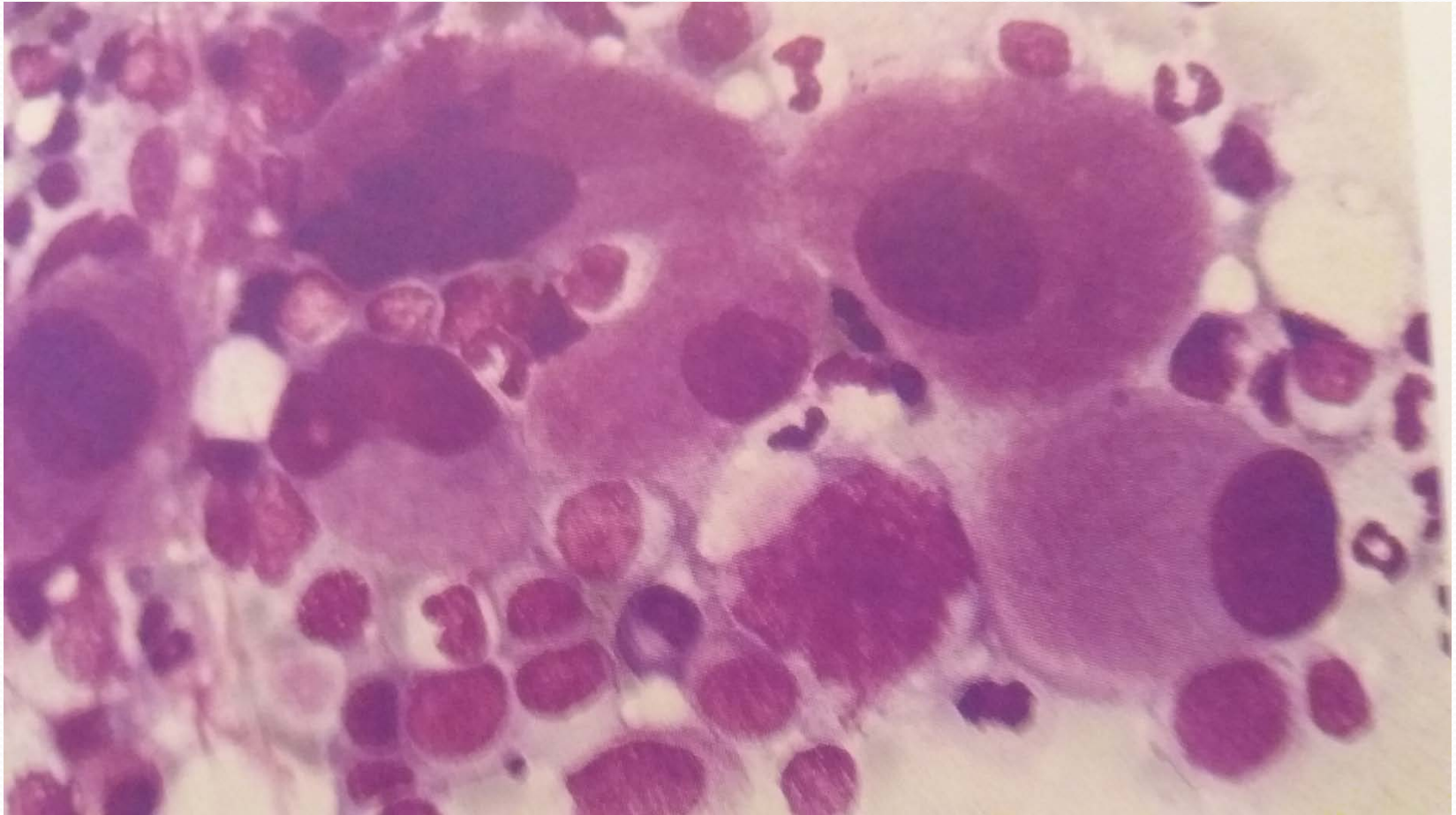


Megakariocyt (szpik)



Megakariocyty- zaburzenia dojrzewania

Atlas hematologii klinicznej J.H.Carr,B.F.Rodak 2009



Aktywacja płytek



- 1.adhezja
- 2.zmiana kształtu
- 3.degranulacja
- 4.agregacja

Odbywa się poprzez kontakt z uszkodzoną ścianą naczynia.

Tworzenie czopu płytkowego

Hemostaza pierwotna

Diagnostyka laboratoryjna w hemostazie pod red. Marii Jastrzębskiej OIN 2009

Metody badania płytek

Diagnostyka laboratoryjna w hemostazie pod red. Marii Jastrzębskiej OIN 2009



- Oznaczenie liczby płytek we krwi obwodowej (PLT) metodami manualnymi(mikroskopowo – mikroskop kontrastowo-fazowy)) oraz metodami automatycznymi(analizatory hematologiczne)
- Metody manualne - rzadziej stosowane-
w przypadku poziomu płytek poniżej 100 G/l zalecane jest ponowne oznaczenie ich poziomu i ocena rozmazu krwi obwodowej(metodą manualną)aby ocenić morfologię płytek-wielkość, kształt obecność agregatów płytkowych, satelitaryzmu płytek, zaburzenie ich ziarnistości, również morfologia erytrocytów i leukocytów może dostarczyć ważnych diagnostycznie informacji.

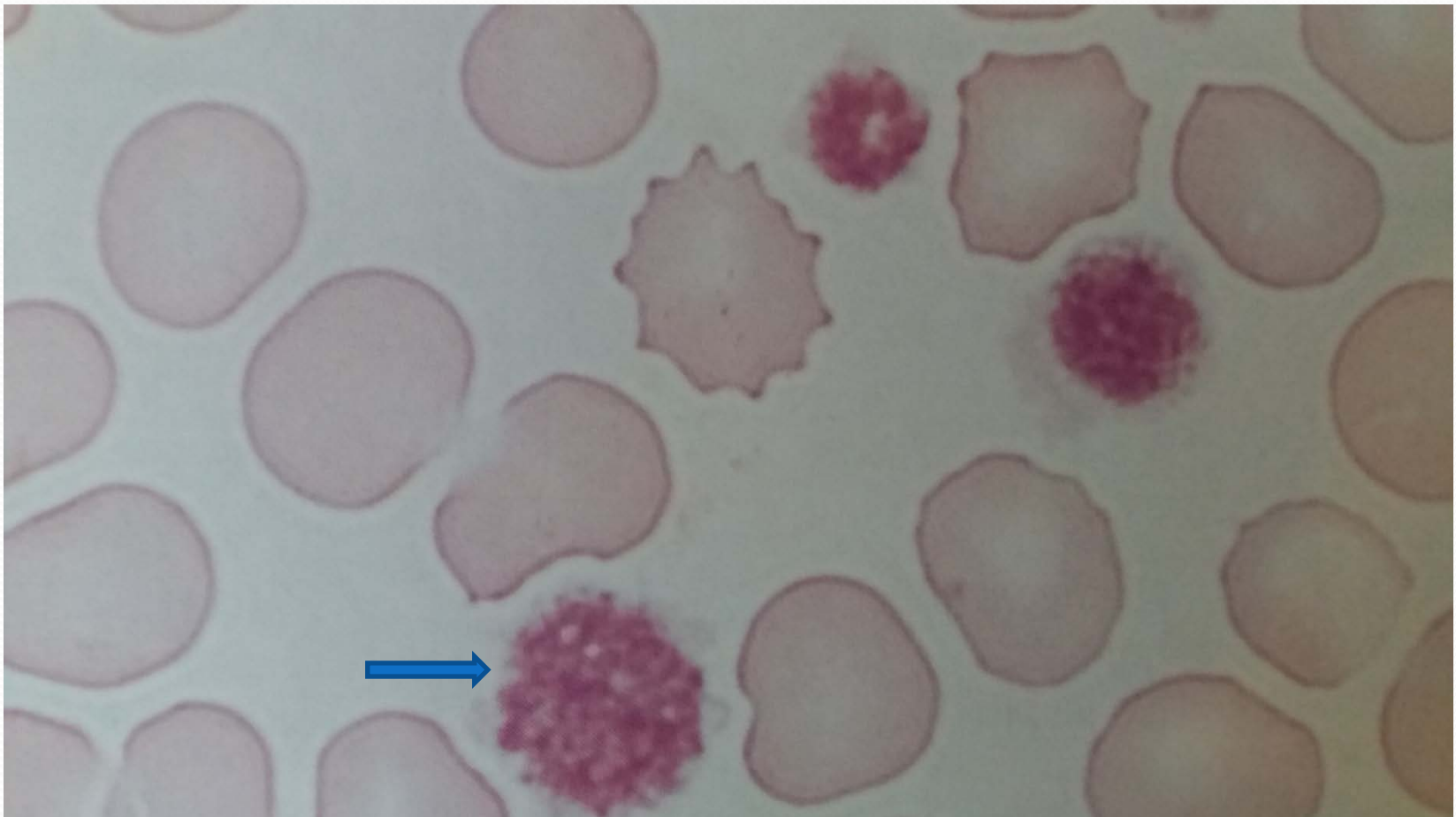
Rozmaz krwi obwodowej – zaburzenia ziarnistości płytekowych

(„Atlas hematologii klinicznej” A.V.Hoffbrand, J.E.Pettit 2000r.Wyd.III)



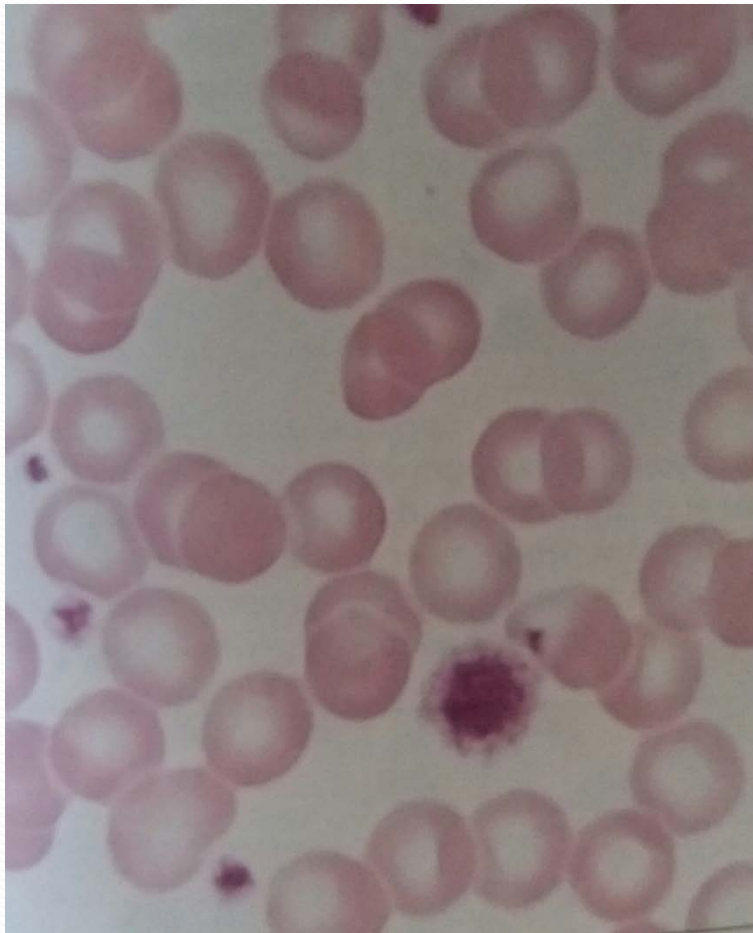
Rozmaz krwi obwodowej - płytki olbrzymie

(„Atlas hematologii klinicznej” A.V.Hoffbrand, J.E.Pettit 2000r. Wyd.III)

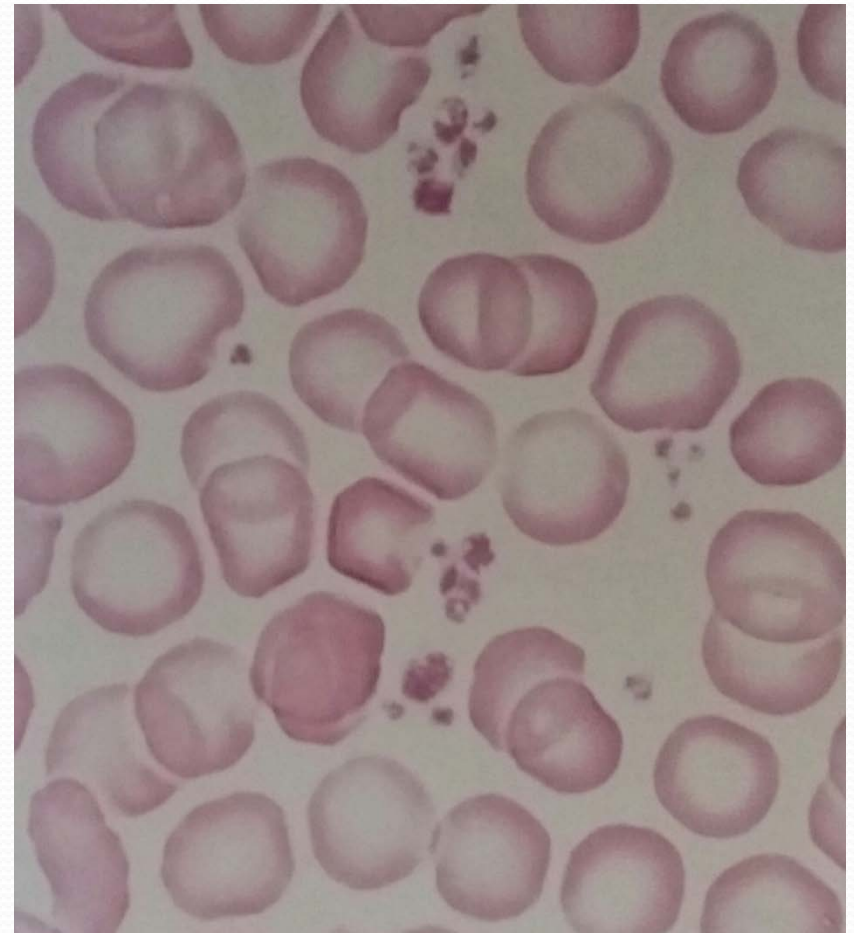


anizocytoza płytek

(„Atlas hematologii klinicznej” A.V.Hoffbrand, J.E.Pettit 2000r.Wyd.III)

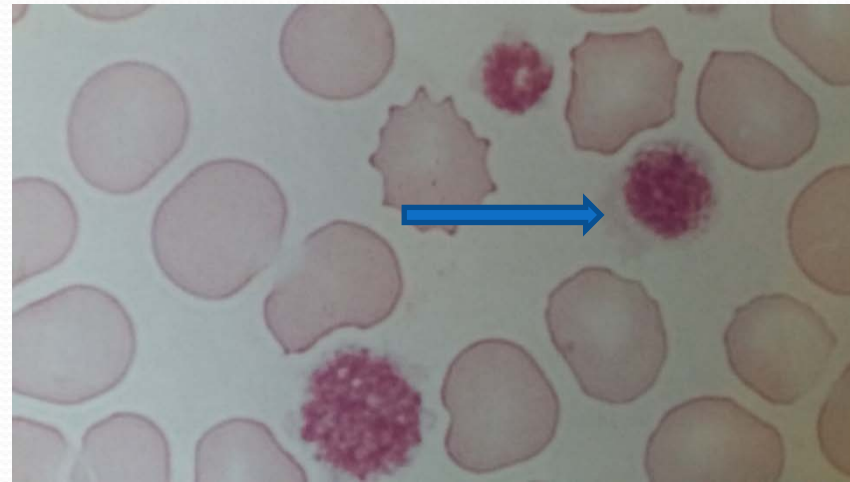
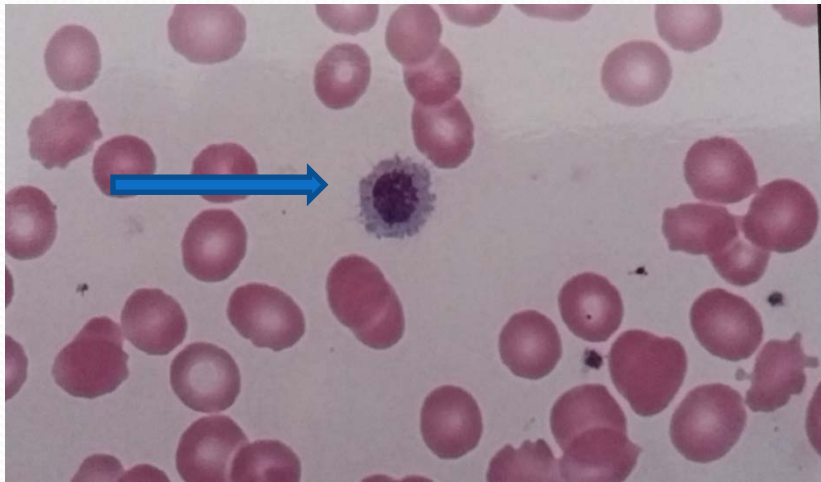


agregaty płytkowe (krew włósniczkowa)

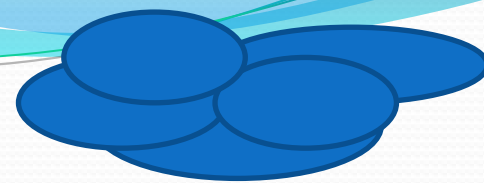


Różnice w ziarnistościach płytek krwi

(„Atlas hematologii klinicznej” A.V.Hoffbrand, J E.P ettit 2000r.Wyd.III)



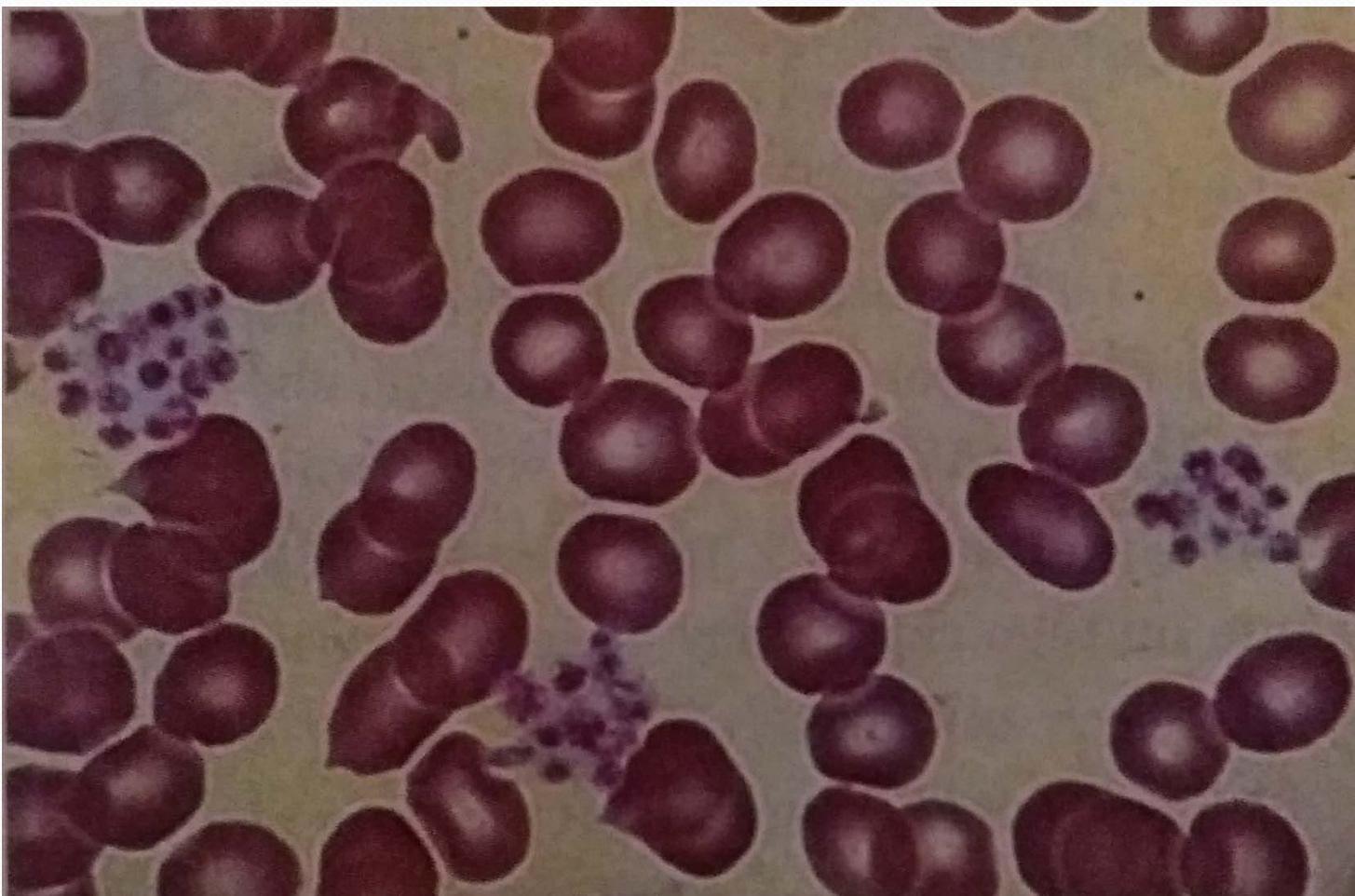
Małopłytkowość rzekoma (pseudotrombocytopenia)



- Liczba płytek mierzona analizatorem hematologicznym w rutynowym badaniu morfologii krwi obwodowej nie odpowiada rzeczywistej liczbie płytek *in vivo*
- W wywiadzie i badaniu fizykalnym pacjenta nie stwierdza się cech skazy krwotocznej
- Do 10% małopłytkowości wykazywanych laboratoryjnie
- Agregaty płytkowe w krwi pobranej na EDTA -obecność przeciwciał typu zimnego klasy IgG aktywujących się w temperaturze pokojowej i przy niskich stężeniach wapnia(zmiany kompleksu GPIIb/IIIa stymulują agregacje płytek)
- Lub płytki olbrzymie
- Lub opłaszczanie granulocytów obojętnochłonnych przez krwinki płytkowe tzw. sateritaryzm
- Lub niewłaściwa technika pobrania krwi prowadząca do powstania mikrozakrzepów.

Agregaty płytek- małopłytkowość rzekoma

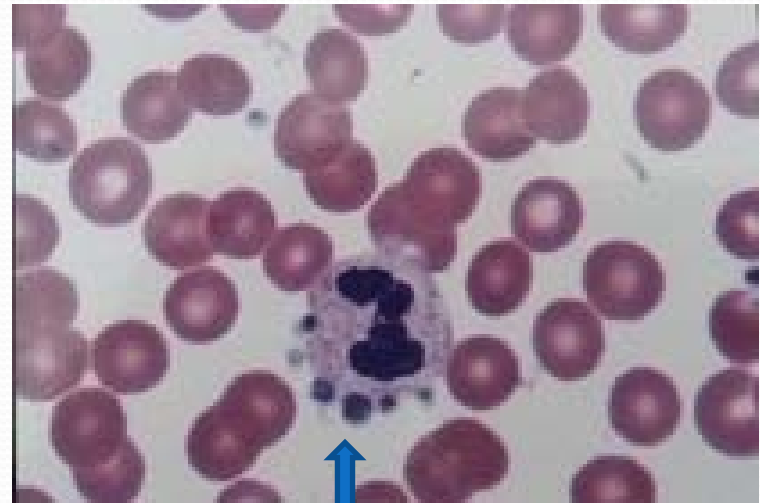
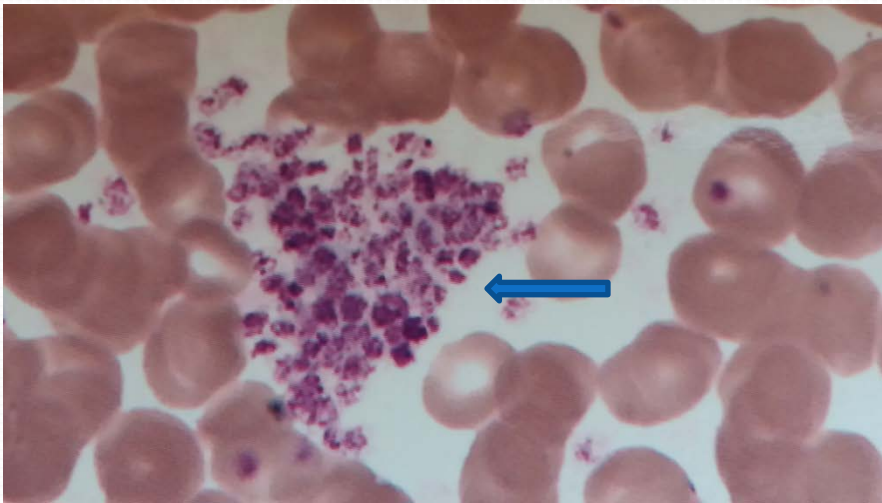
Atlas hematologii klinicznej” A.V.Hoffbrand, J E.Pettit 2000r.Wyd.III)



Przyczyny zafałszowania wyników oznaczeń ilości płytek we krwi obwodowej

agregaty płytkowe solitaryzm płytek

Atlas hematologii klinicznej J.H.Carr, B.F.Rodak 2009



Metody badania płytek krwi cd.

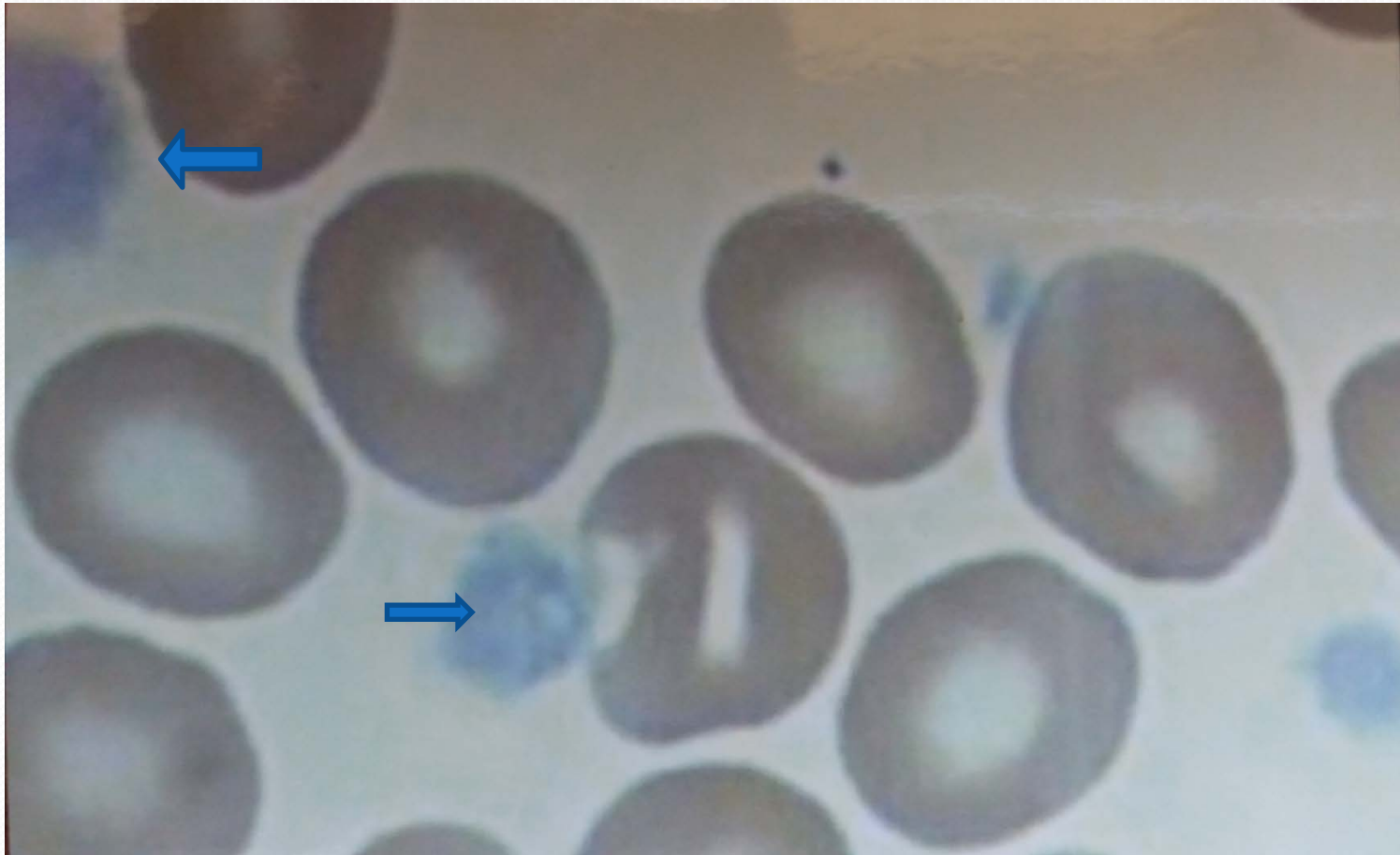
- Automatyczna ocena liczby i objętości płytek krwi obejmuje m.in. pomiar impedancyjny, optyczny i ocenę fluorescencji. Rozkład objętości płytek umożliwia ocenę liczby płytek. Parametry płytkowe takie jak objętość płytki (MPV) i szerokość rozkładu objętości (PDW) analizowane są na podstawie rozkładu objętości. Liczba płytek dużych (młodych, nadmiernie aktywnych- P- LCR) jest przydatnym parametrem diagnostycznym.

Badania czynnościowe płytek

- Powinny być zakończone do 3 godzin do pobrania krwi żyłnej
- Należą tu: badanie adhezji płytek (aktualnie zastępowane badaniem czasu okluzji przy zastosowaniu aparatu PFA-100, badanie agregacji płytek, badanie degranulacji płytek, badania cytometryczne...
- Służą do oceny funkcji płytek w celu rozpoznania zaburzeń wrodzonych, w chorobach przewlekłych ze skłonnością do krwawień (mocznica, białaczki, paraproteinemie...), w monitorowaniu leczenia przeciwapagregacyjnego i podczas przewlekłego stosowania NPLZ i leków przeciwreumatycznych.

Zespół szarych płytek

Atlas hematologii klinicznej J.H.Carr, B.F.Rodak 2009





Czas krwawienia

- Jedyne testy odzwierciedlające w sposób bezpośredni procesy hemostazy zachodzące *in vivo*- jest to czas upływający od momentu wystandaryzowanego zranienia skóry do chwili ustania wypływu krwi
- Czas krwawienia wg Duke'a –nie wystandaryzowany- nakłucie opuszki palca lub płatka ucha
- Czas krwawienia wg Ivy/ Mielkego- metoda wystandaryzowana- nacięcie skóry przedramienia standardowym ostrzem po nałożeniu opaski sfigmomanometru na ramię osoby badanej – ustalamy ciśnienie 40mmHg i na skórze przyśrodkowej powierzchni przedramienia jednorazowym nożykiem dokonuje się nacięcia o długości 5mm na głębokość 0,5 mm i dotykając ranki brzegiem bibuły mierzy się czas do ustania krwawienia. Nie powinien on przekraczać 7 minut.
- Diagnostyka laboratoryjna w hemostazie pod red. Marii Jastrzębskiej OIN 2009

Wybroczyna na skórze przedramienia po wykonaniu oznaczenia czasu krwawienia metodą Ivy u pacjenta z trombocytopatią

Diagnostyka laboratoryjna w hemostazie pod red. Marii Jastrzębskiej OIN 2009



Podział małopłytkowości

- **Centralne**

Zaburzenia wytwarzania płytek w szpiku

(nowotwory krwi i
przerzuty guzów litych do szpiku,
cytostatyki,
choroby spichrzeniowe,
aplazja szpiku,
wady genetyczne
niedobory witamin gr. B)

Inne:

sekwestracja w śledzionie
(hipersplenizm)

Zaburzenia krzepnięcia w codziennej praktyce lekarskiej Jerzy
Windyga 2017

- **Obwodowe**

Immunologiczne:

-pierwotne –ITP

-wtórne (HCV, HIV, H.pylori,
zespół antyfosfolipidowy, kolagenozy,
rzs, autoimmunologiczne
stany zapalne, limfoproliferacje..)

Nieimmunologiczne :

DIC, HUS, TTP, DIC, HELLP
(podłoże mikroangiopatii)

Inne: rozcieńczenie

Postacie małopłytkowości a leczenie przeciwkrzepliwe

- Łagodna-płytki 50-150G/l
- Umiarkowana- płytki 30-50G/l
- Ciężka –płytki poniżej 30G/l
- Stosowanie antykoagulantów >50G/l kontynuować w standardowych dawkach
- 30-50G/l-bez cech skazy - podejście indywidualne- stosowanie antykoagulantów z możliwością monitorowania i posiadającego antidotum - VKA
- Poniżej 30G/l- zasada nie stosowania antykoagulantów
- Uwaga: na NLPZ, alkohol, ASA, małopłytkowość poheparynową
- Zaburzenia krzepnięcia w codziennej praktyce lekarskiej-Jerzy Windyga 2017

Algorytm diagnostyczny doświadczenia własne

Faza pierwsza

Wykluczenie małopłytkowości rzekomej

Płytki metodą manualną, płytki na cytrynian ,ThromboExact,rozmaz krwi obwodowej metodą manualną



Faza druga

Wykluczenie mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej (HUS, TTP, DIC)

LDH ,haptoglobina, kreatynina, e GFR,, INR, APTT ,fibrynogen, rozmaz krwi obwodowej metodą manualną



Faza trzecia

Rozważenie małopłytkowości polekowej i hipersplenizmu

Marskość wątroby, infekcje
HCV,HBV,HIV,H.pylori,leki:kotrimoksazol,chinidyna,
prokainamid,tiazydowe leki moczopędne, leki p/reumatyczne,heparyna

Niedokrwistość mikroangiopatyczna- schistocyty-fragmentocyty

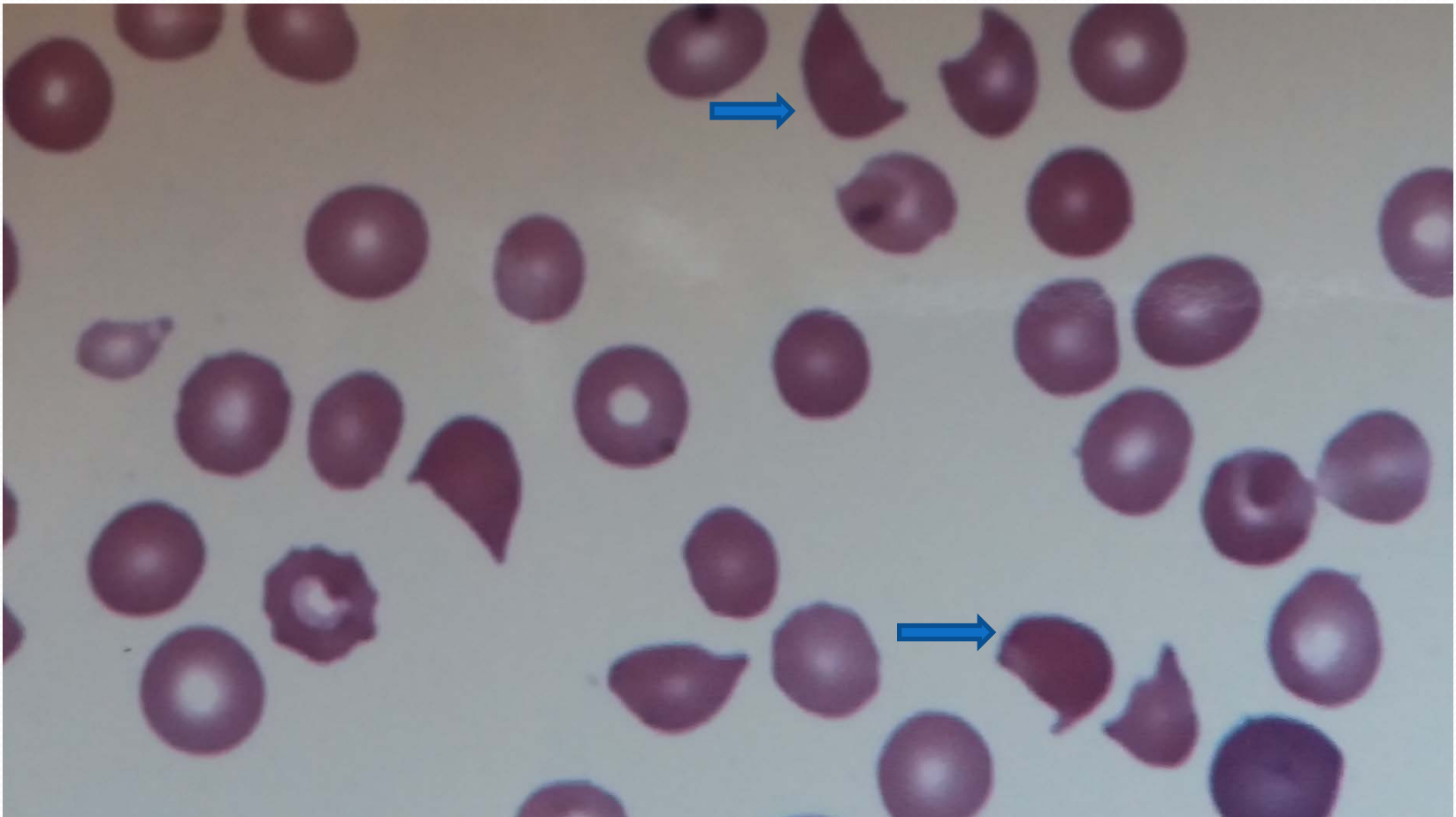
klinicznej „A.V. Hoffbrand,, J.E. Pettit wyd.III r.2000)

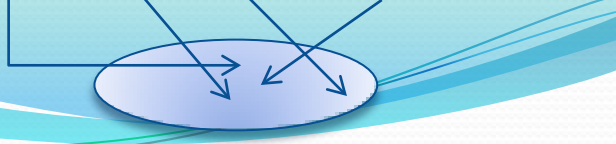
zdjęcia pochodzą z „Atlasu hematologii



Rozmaz krwi obwodowej-schistocyty- niedokrwistość mikroangiopatyczna hemolityczna

Atlas Hematologii Klinicznej J.H.Carr,B.F.Rodak 2009)





ITP-samoistna plamica małopłytkowa- pierwotna małopłytkowość immunologiczna

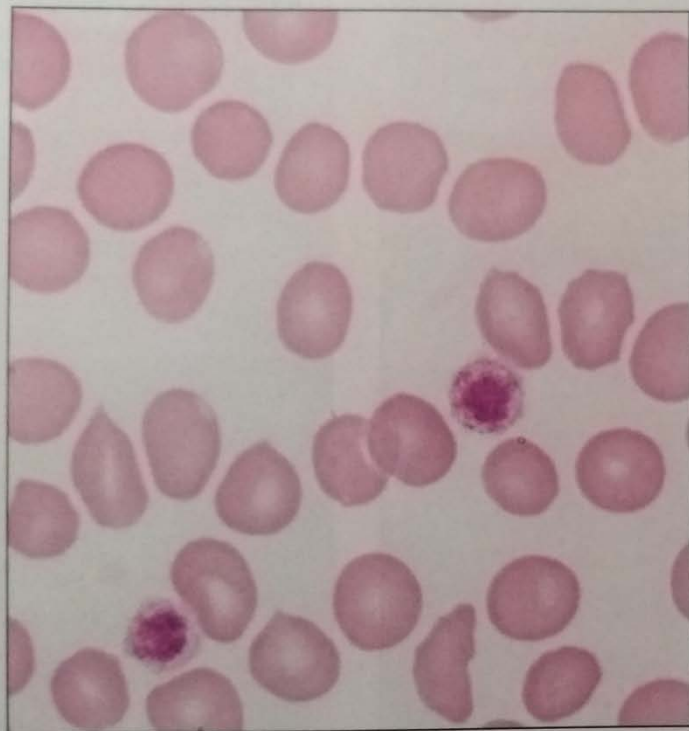
- Wykluczenie innych małopłytkowości o podłożu immunologicznym:
- choroby tkanki łącznej (przeciwciała przeciwjądrowe)
- choroby limfoproliferacyjne (badania immunofenotypowe, proteinogram, rozmaz krwi obwodowej metodą manualną...)
- zakażenie HIV (badania wirusologiczne)
- Diagnoza ITP jest rozpoznaniem z wykluczenia (obecność przeciwciał p/płytkowych nie jest już kryterium diagnostycznym- większe znaczenie ma wykazanie obecności innych autoprzeciwciał np. ANA, a-TPO, a-TG)

80% wszystkich małopłytkowości immunologicznych stanowi ITP.

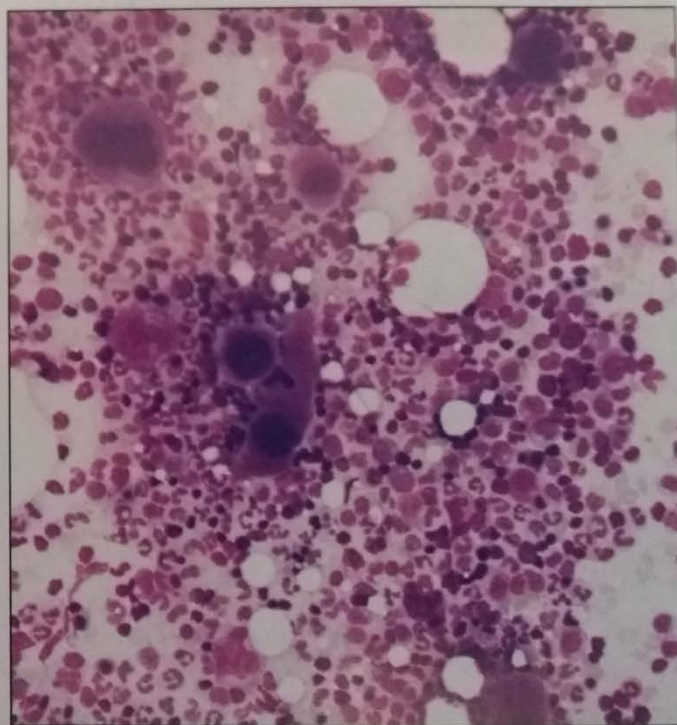
Małopłytkowość immunologiczna –ITP

krew obwodowa i szpik kostny

Cytologiczny Atlas Hematologiczny K.Lewnadowski,A.Hellman 1999r.



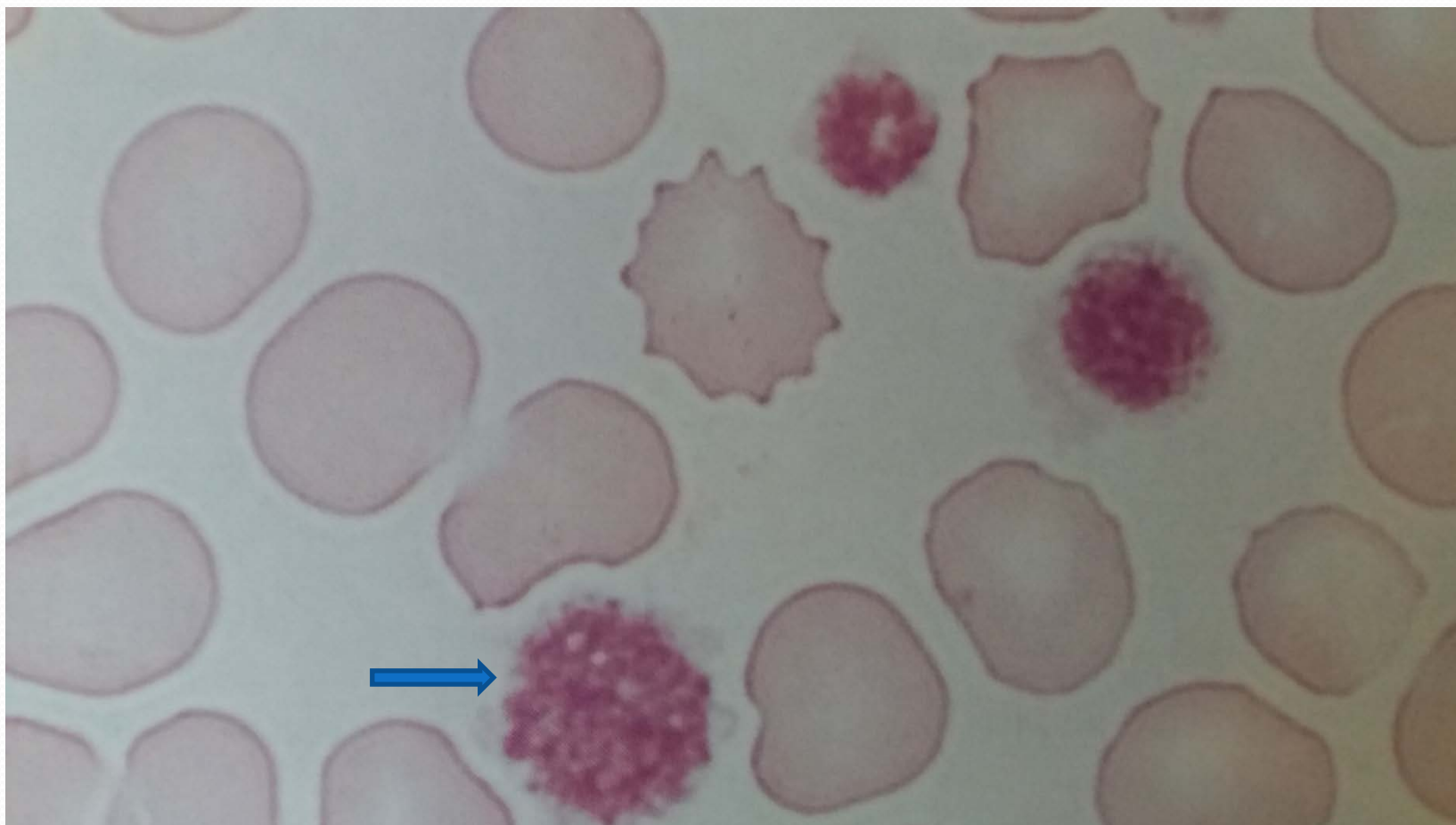
Ryc. 15.28. Małopłytkowość immunologiczna:
w rozmazie krwi obwodowej widoczne dwie płytki
olbrzymie



Ryc. 15.29. Małopłytkowość immunologiczna:
w rozmazie szpiku kostnego widoczna zwiększona
liczba megakariocytów

Rozmaz krwi obwodowej-płytki olbrzymie

Cytologiczny Atlas Hematologiczny -K.Lewnadowski,A.Hellmann 1999r.



Skaza małopłytkowa- petocje

Hematologia-przypadki kliniczne S.McCann,R.Foa,O.Smith E.Connolly 2011



Ważna zasada w terapii ITP.

Doświadczenia własne

- Pacjent ze stabilnym poziomem płytek $>30\text{G/l}$
- Bez klinicznych cech skazy
- Z brakiem czynników zwiększających ryzyko krwawienia tj.

bez infekcji, bez planowanego zabiegu operacyjnego czy innej procedury inwazyjnej, bez konieczności przyjmowania leków antyagregacyjnych i przeciwkrzepliwych

Nie wymaga leczenia !

Algorytm diagnostyczny

- Prawidłowa ilość płytek

- Obniżona ilość płytek
100-140G/l

- Brak objawów skazy
krwotocznej/brak wywiadu
krwotocznego.
Brak patologii w tym zakresie

Brak objawów skazy
krwotocznej/brak wywiadu
krwotocznego.

Obserwacja/poszukiwanie
przyczyn wtórnych
małopłytkowości
wykluczenie małopłytkowości
rzekomej

Algorytm diagnostyczny cd.

- Prawidłowy poziom płytek
- Obecność skazy krwotocznej w badaniu fizykalnym i/lub w wywiadzie – diagnostyka w kierunku zaburzeń hemostazy osoczowej (wrodzonych /nabytych)
- Zaburzenia funkcji płytek-trombocytopatie (wrodzone/nabyte)

Algorytm diagnostyczny cd.

- Poziom płytek 100-140G/l
- Obecność objawów skazy krwotocznej w badaniu klinicznym/dodatni wywiad krwotoczny
j.w. – obowiązuje diagnostyka hematologiczna z równoległym poszukiwaniem przyczyn wtórnych zaburzeń hemostazy

Algorytm diagnostyczny cd.

- Płytki krwi 80-100G/l
(poziom płytek potwierdzony metodami manualnymi, pobraniem na alternatywne do EDTA antykoagulanty- cytrynian, heparynę, Zastosowanie probówki ThromboExact).
- Diagnostyka hematologiczna bez względu na ujemny wywiad krwotoczny i brak objawów skazy krwotocznej w badaniu fizykalnym- tryb ambulatoryjny

Algorytm diagnostyczny cd.

- Poziom płytek 50-80G/l potwierdzony metodami manualnymi, utrzymujący się w kolejnych oznaczeniach
- Diagnostyka hematologiczna bez względu na obecność cech skazy krwotocznej w badaniu fizykalnym i /lub w wywiadzie- tryb ambulatoryjny
- Dodatni wywiad krwotoczny/badanie fizykalne-objawy skazy- diagnostyka szpitalna (oddział chorób wewnętrznych/oddział hematologii)

Algorytm diagnostyczny cd.

- Poziom płytek poniżej 50G/l
- Zweryfikowany i utrzymujący się w kolejnych oznaczeniach

- Diagnostyka hematologiczna w warunkach hospitalizacji planowej- przy braku objawów skazy krwotocznej
- Hospitalizacja w trybie pilnym przy obecności objawowej skazy krwotocznej

Małopłytkowość –zalecenia w różnych sytuacjach klinicznych

Z hemostazą na „ty” Odnoczko E. BaranB., Windyga J.2016

- $>100\text{G/l}$ duże operacje chirurgiczne (OUN, kardiochirurgia, torakochirurgia...)
- $>50\text{G/l}$ urazy, mniejsze operacje chirurgiczne
- $>30\text{G/l}$ małe zabiegi chirurgiczne
- $>20\text{G/l}$ zahamowanie krwawienia u pacjenta z sepsą, białaczką, innymi nowotworami
- $>10\text{G/l}$ niepowikłana choroba nowotworowa, niedokrwistość aplastyczna
- $>5-10\text{G/l}$ izolowana małopłytkowość u osoby bez dodatkowych chorób

Nadpłytkowość wtórna

Zaburzenia krzepnięcia w codziennej praktyce lekarskiej Jerzy Windyga 2017

Ferrytyna
USG j.brzusznej

- Syderopenia-niedokrwistość z niedoboru żelaza
- Stan po splenektomii pourazowej czy terapeutycznej

CRP, LDH
bilirubina

- Infekcje, przewlekłe stany zapalne, hemoliza
- Uszkodzenie tkanek-martwica niedokrwieniowa, oparzenia, urazy mechaniczne

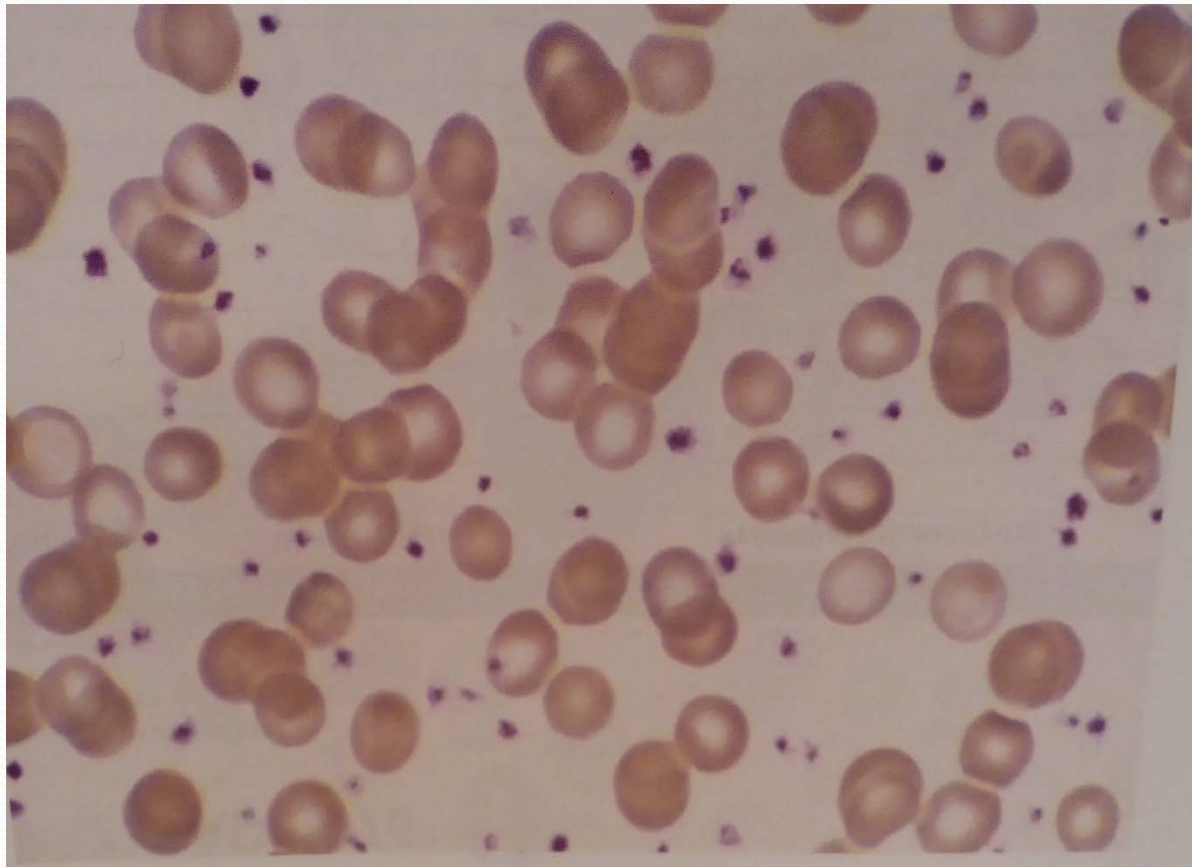
Markery npl.
TK.MR RTG USG

- Nowotwory-guzy łagodne
- Rozsiew nowotworowy

Nadpłytkowość odczynowa

trombocytoza wtórna

Atlas hematologii klinicznej J.H.Carr, B.F.Rodak 2009



Przyczyny nadpłytkowości wtórnej i pogorszenia kontroli nadpłytkowości samoistnej

Ostra utrata krwi i hemoliza

Niedobór żelaza

Stan po splenektomii (usunięciu śledziony)

Nowotwory

Przewlekłe i ostre choroby zapalne (infekcyjne i
nieinfekcyjne)

Nadpłytkowość wtórna cd.

Polekowe (adrenalina, cytokiny)
Wysiłek fizyczny, zabieg
chirurgiczny,
Uszkodzenie tkanek – martwica,
urazy

Nadpłytkowość pierwotna MPN-TE

Praktyka Hematologiczna red. W.W. Jędrzejczak, T. Robak, M. Podolak-Dawidziak 2015

Klasyczna postać nadpłytkowości samoistnej
Izolowany wzrost ilości płytek krwi bez wzrostu hematokrytu i leukocytozy.
Czerwieńca prawdziwa - dwu- trójukładowa (Wzrost hematokrytu, nadpłytkowość i/lub leukocytoza
Ocena stanu mutacji



Przewlekła białaczka szpikowa

Ocena wielkości śledziony np. w USG

Morfologia, rozmaz krwi obwodowej ,FAG



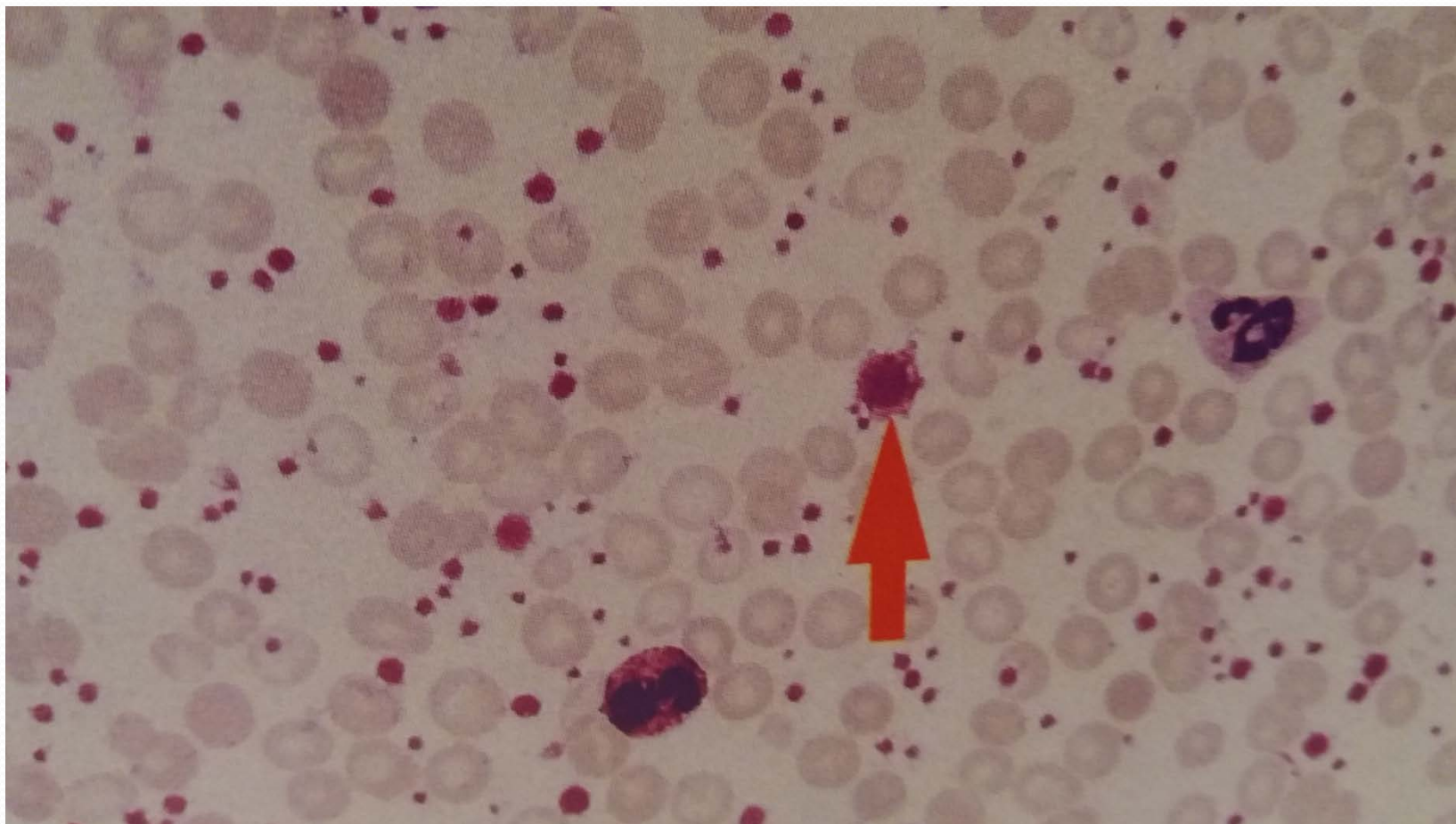
Faza komórkowa mielofibrozy

LDH, kwas moczowy w sur. potas w sur.

Ocena stopnia włóknienia szpiku w trepanobiopsji

Obraz krwi obwodowej w nadpłytkowości samoistnej

Cytologiczny Atlas Hematologiczny K.Lewnadowski,A.Hellman 1999r.



Częstość występowania

U około 3 osób na 100.000 nadpłytkowość samoistną (ET) rozpoznaje się każdego roku.

2 razy częściej chorują kobiety, przy czym tendencja ta niweluje się z wiekiem.

Wiek zachorowań od 3 dekady życia, ale średnia wieku zachorowalności mieści się między 65 a 70 rokiem życia.

U ok. 20% chorych pojawia się przed 40 rokiem życia.

OBJAWY CHOROBY

W chwili diagnozy ok.50% pacjentów nie ma żadnych objawów choroby.

Leczenie powinno być rozpoczynane, kiedy ryzyko powikłań choroby (zawał serca, udar mózgu, zakrzepowe zapalenie żył kończyn dolnych, żył wątrobowych, zatorowość płucna...) przeważa nad możliwymi objawami ubocznymi stosowanych leków (gorączki, podrażnienia skóry i błon śluzowych, objawy dyspeptyczne..)

Objawy ogólne

- Utrata masy ciała
- Stany gorączkowe
- Poty nocne
- Uporczywy świąd
- Bóle w podżebrzu lewym(powiększenie śledziony u ok. 60% pacjentów)

Grupa o wysokim ryzyku powikłań

1. Wiek powyżej 60 lat
2. Liczba płytek powyżej 1500G/l
3. Występowanie powikłań zakrzepowozatorowych lub krwotocznych w wywiadzie pacjenta
4. Występowanie ciężkich zaburzeń w obrębie mikro krążenia

Grupa o wysokim ryzyku powikłań cd.

- Wiek 40-60 lat
- Liczba płytek powyżej 1000G/l
- Obecność sercowo-naczyniowych czynników ryzyka (otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hipercholesterolemia, nikotynizm)
- Dodatni wywiad rodzinny powikłań zakrzepowych lub krwotocznych
- Praktyka Hematologiczna red.W.W.Jędrzejczak,T.Robak,M.Podolak-Dawidziak 2015

Objawy zespołu nadlepkości głównie neurologiczne

bóle głowy, zawroty głowy

Zaburzenia krążenia w dystalnych częściach kończyn,
drgawienia, mrowienia...

Uczucie parzenia i pieczenia, obrzęk, zaczerwienienie
palców rąk i stóp- nasilające się w ekstremalnych
temperaturach -erytromelalgia - objaw patognomoniczny

Zaburzenia widzenia

Zaburzenia mowy

Podwyższony poziom potasu

Często obserwowany w badaniach kontrolnych wysoki poziom potasu w surowicy (górna granica normy lub powyżej normy) wynika z uwalniania potasu ze zwiększonej liczby płytek krwi podczas krzepnięcia lub procesu pęknięcia krwinek w próbówce oczekującej na analizę w laboratorium.

Powikłania krwotoczne

Częstsze , gdy poziom płytek przekracza
1000G/l

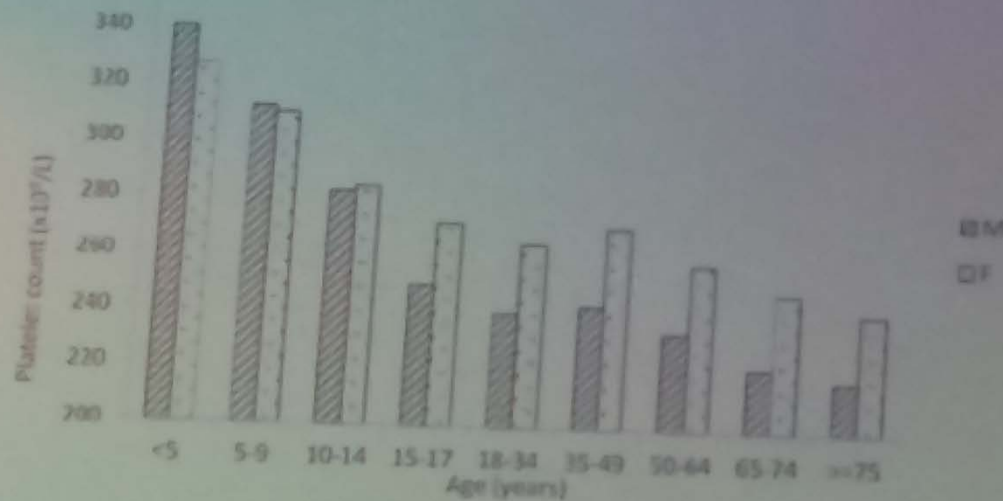
Głównie krwawienia śluzówkowe:

z nosa,

z dziąseł

z przewodu pokarmowego

Zmienność poziomu płytek w zależności od płci i wieku



Liczba płytek w zależności od wieku i płci M – mężczyźni F - kobiety

Bilino et al. PLoS One 2013,8,e54289

Dziękuję za uwagę

