

**Toni Tuominen**

LL, anestesia- ja tehohoitoon erikoistuva lääkäri
SATKS
toni.tuominen(a)satshp.fi

**Jan Adamski**

LL, EDIC, DESA, anestesian ja teho- hoidon erikoislääkäri
SATKS
jan.adamski(a)satshp.fi

**Jarkko Karihuhta**

LL, sisätautien ja akuuttilääketieteen erikoislääkäri
SATKS
jarkko.karihuhta(a)satshp.fi

Trombosytopenia ongelmana tehohoitopotilailla

Trombosytopenia on tehohoitopotilailla yleinen löydös, jonka taustalta voi löytyä monia eri mekanismeja.

Trombosyytit ovat pieniä, tumattomia, ja- kaantumiskyvyttömiä verisoluja, joiden läpimitta on noin 2–4 µm. Ne muodostuvat kuroutumalla luuytimen megakaryosyyteistä. Niiden elinikä on lyhyt, vain 8–12 vuorokautta. Elinkaarensa lopussa trombosyytit eliminoituvat kudosmakrofagien toimesta (1,2). Noin puolet tästä tapahtuu pernassa, jossa on myös merkittävä trombosyyttien reservi. Normaalisti vain 1/3 verihiutaleista on vapaana verenkierrossa. Tavallinen verihiutaleiden taso verinäytteessä on viitearvojen mukaan 150–360 E9/l.

Verihiutaleilla on keskeinen rooli verisuonen endoteelivaurion laukaisemassa veren hyytymistäpahtumassa. Verihiutaleaktivaation saa aikaan endoteelin alta paljastuvien kudostekijöiden vaikutus. Myös endoteelin von Willebrandin tekijöillä on merkittävä rooli verihiutaleiden aktivaatiossa ja hyytymistäpahtuman käynnistämisessä. (3)

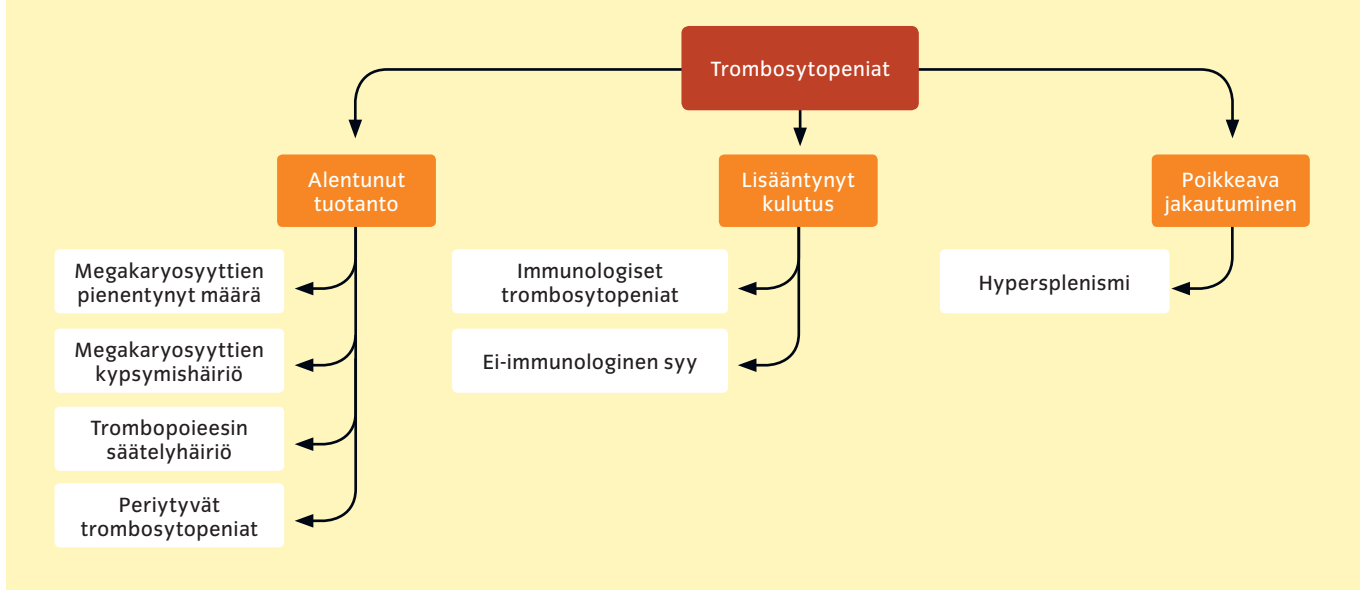
Diagnostiikka

Lähes joka toisella tehohoitopotilaalla todetaan jonkinasteinen trombosytopenia (4). Pelkkä trombosyyttien määrä ei riitä trombosytopenian luokitteluun, mutta osa asiantuntijoista pitää merkittävänä tasoa alle $50 \times 10^9/l$ (5). Hoidon kannalta oleellista on tunnistaa trombosytopenian kehittymisen aikataulu ja matalin taso. Hidas ja vähittäinen trombosyyttitasojen lasku on todennäköisemmin seurausta kulutuksesta tai luuytimen toimintahäiriöstä, kun taas äkillinen lasku yhden-kahden päivän sisällä puhuu immunologisen syyn puolesta. Trombosyyttitasot alle $10 \times 10^9/l$ ovat tyypillisiä lääkeainevälitteiselle trombosytopenialle. Lukemat välillä $20\text{--}50 \times 10^9/l$ taas viittaavat hepariinin indusoimaan trombosytopeniaan.

Kirurgian tai trauman jälkeinen trombosyyttitasojen lasku kehittyy tunneissa ja on alimmillaan 1–4 päivän kohdalla. Reaktiivinen trombo-

>>

Kuva 1. Trombosytopenioiden luokittelu taustalla olevan mekanismin mukaan.



syöttien tuotanto nostaa tasot normaaliksi noin viikossa. (6)

Sepsiksen osana todetaan usein nopeasti kehittyvä lievä ($101-149 \times 10^9/l$) tai kohtalainen ($51-100 \times 10^9/l$) trombosytopenia, jonka syntyminen on epäselvä. Ilmiön taustalla voivat olla immuunivälitteiset mekanismit kuten epäspesifit verihituleisiin liittyvät vasta-aineet, verihituleiden sitoutuminen vaurioituneeseen endoteeliin sekä sytokiiniin aiheuttama verihituleiden fagosytoosi. (7) Lisäksi myöhemmin artikkelissa käsiteltävät disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio (DIC) sekä tromboottinen trombosytopeninen purppura (TTP) voivat myös johtaa trombosytopeniaan sepsiksen yhteydessä. Jokaisen septisen potilaan kohdalla onkin tärkeää ottaa erotusdiagnostisia laboratoriotutkimuksia, jos todetaan pitkittyvää trombosytopeniaa.

Maligniteetista johtuva luuydinlama johtaa pansytopeniaan ja siten myös trombosytopeniaan. Alkoholin väärinkäyttäjillä puolestaan häiriintynyt megakaryopoiesi sekä alentunut trombopoietiniin tuotanto johtavat krooniseen trombosytopeniaan (8). Lääkkeistä epilepsialääkkeet, H₂-salpaajat ja tulehduskipulääkkeet ovat suhteellisen usein ei-immuunivälitteisen trombosytopenian taustalla (4).

Immunologisella mekanismilla syntyvä lääkeaineen aiheuttama trombosytopenia on syvä (alle $5 \times 10^9/l$), kehittyy nopeasti (1-2 päivän sisällä lääkkeen aloituksesta) ja mukana on usein vuoto-oireita (9). Lääkkeen lopettamisen jälkeen trombosyyttitasot nousevat 3-5 päivän sisällä. Vakavissa vuotoapauksissa trombosyyttiin siirtojen lisäksi tarvitaan suonensisäistä immunoglobuliinihoitoa. Tämänkaltaiseen reaktioon yhdistettyjä lääkkeitä ovat mm. vankomysiini, penisilliini, keftriaksoni, ibuprofeeni, mirtatsapiini ja trimetopriimi (6). Pseudotrombosytopenian mahdollisuus on hyvä muistaa myös potilailla, jotka ovat saaneet glykoproteiini IIb/IIIa -antagonisteja (10).

Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio

Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio (DIC) on syndrooma, jossa veren hyytyminen on aktivoitunut johtuen suonensisäisen trombiinin ja fibriinin muodostumiseen. Seurauksena on pienten ja keskisuurten verisuonten tukkeutuminen ja lopulta elintoimintahäiriöt ja vakavat verenvuodot (11). DIC:oon voivat johtaa monet tekijät kuten infektio, maligniteetti, maksasairaus, obstetrinen syy tai trauma.

Taulukko 1. Warkentinin 4Ts-pisteytys.

	0	1	2
Trombosytopenian aste	< 30 % lasku tai alin taso < 10 x 10 ⁹ /l	30-50 % lasku tai alin taso 10-19 x 10 ⁹ /l	> 50 % lasku ja alin taso > 20 x 10 ⁹ /l
Verihiutaletasojen laskun ajankohta	Ilmaantuu < 4 vrk	Ilmaantuu > 10 vrk kohdalla tai lasku-ajankohta on epäselvä, tai < 1 vrk jos edeltävä hepariinihoito (31-100 vrk)	Ilmaantuu 5-10 vrk, tai < 1 vrk jos edeltävä hepariinihoito (< 30 vrk)
Tromboosit tai muut seuraukset	Ei tromboosia tai muuta löydöstä	Etenevä tai uusiutuva tukos, punoitava ihomuutos, tukosepäily	Osoitettu tukos, ihonekroosi, akuutti systeeminen reaktio fraktioimattoman hepariinihoitoa jälkeen
Muut syyt verihiiutaleiden laskulle	Selvä muu syy	Muu mahdollinen syy	Ei muuta syytä tiedossa

Ensimmäinen hepariinihoitopäivä on päivä 0. Kirurgian jälkeen laskenta aloitetaan uudelleen alusta, vaikka potilas olisi saanut hepariinia ennen leikkausta.

Taulukko 2. Trombosyyttisiirtojen suositeltuja raja-arvoja

Trombosyyttisiirron indikaatio	Raja-arvo (x10 ⁹ /l)	Näytönaste
Aikuisien ennaltaehkäisevä siirto	10	1B
Ennen sentraalista kanylointia	20	1B
Ennen elektiivistä diagnostista lannepistoa	40-50	2C
Ennen merkittävää elektiivistä kirurgiaa (poislukien neurokirurgia)	50	1C
Merkittävä verenvuoto	50	1C
Monivamma, aivovamma tai spontaani aivoverenvuoto	100	2C

Kliininen kuva vaihtelee sen mukaan, onko taustalla hyperkoagulaatio vai hyperfibrinolyysi. Kun fibrinolyysi on hallitseva tekijä, johtavana oireena on verenvuoto. Tätä muotoa nähdään usein leukemiapotilailla, obstetrisilla potilailla ja aortta-aneurysmien yhteydessä. Elintoimintahäiriöt ovat pääoire hyperkoagulaation hallitsemassa muodossa, erityisesti sepsiksessä. Tärkein DIC:n hoito onkin taustasyyn hyvä hoito.

Selvästi alentuneet trombosyytti- ja hyytmistekijätasot lisäävät luonnollisesti verenvuodon riskiä. Kynnys trombosyyttien siirtoon vaihtelee potilaan kliinisen tilan mukaan. Yleensä trombosyyttisiirtoja annetaan, jos DIC-potilaalla on aktiivivuoto ja verihiiutaleto on alle 50 x 10⁹ /l. Selvästi matalampaa siirtokynnystä 10-20 x 10⁹ /l käytetään, jos aktiivista verenvuotoa ei ole. Trombosyyttien tai jääplasman antoa tarvitaan yleensä massiivisten verenvuotojen ja hyperfibrinolyytisen DIC:n yhteydessä. Jääplasman annosta seuraava volyymikuormitus on huomioitava, ja tietyissä tilanteissa on harkittava PCC (protrombiinikompleksikonsentraatti) -valmisteiden käyttöä. Massiivisesta vuodosta johtuva fibrinogeenin puutos voidaan hoitaa antamalla fibrinogeenivalmistetta. Antifibrinolyyttisten lääkkeiden, kuten traneksaamihapon, käyttöä voidaan myös harkita. (12)

DIC-potilaat ovat korkeassa riskissä saada tromboembolisia komplikaatioita, joten laskimotukoksen ehkäisy hepariinilla, LMWH:lla ja/tai mekaanisin menetelmin on muodostunut vakiohoidoksi. Antikoagulaatiohoidon käyttö tuntuu järkevältä ottaen huomioon, että DIC:ssä kyse on laaja-alaisesta hyytymisjärjestelmän aktivaatiosta. Eri suosituksissa on kuitenkin huomattavaa vaihtelua hepariinin käytön suhteen. Hoitoannosta tulisi harkita tilanteessa, jossa tukokset dominoivat. Pienimolekyylarinen hepariini (LMWH) vaikuttaisi olevan parempi kuin fraktioimaton hepariini. LMWH:lla saavutetaan parempi faktori Xa:n esto kuin trombiinin esto. Muiden anti-faktori Xa -lääkkeiden, kuten fondaparinuxin ja danaparoidin, tehoa ei ole osoitettu.

Hepariinin indusoima trombosytopenia

Hepariinin indusoima trombosytopenia (HIT) aiheutuu muodostuvista IgG-vasta-aineista, jotka kohdistuvat hepariini/verihiiutaletekijä 4 -komplekseihin. Seurauksena on verihiiutaleaktivaatio ja hyytymisjärjestelmän aktivaatio. Tuloksena on trombosytopenia tai tukos, joka on ajallisesti yhteydessä hepariinin antoon. HIT kehittyy tyypillisesti 5-10 päivää (vaihteluväli 4-15 päivää) hepariinin aloittamisen jälkeen. HIT voi

>>

tulla fraktioimattoman hepariinin tai pienimolekyylarisen hepariinin käytön yhteydessä, tai harvemmin myös fondaparinuuksin käytöstä. Pelkästään vasta-aineiden löytyminen verestä ilman kliinisiä oireita ei riitä HIT-diagnoosin asettamiseen. Todennäköisyyttä voi arvioida käyttäen Warkentinin 4Ts-pisteytystä (Taulukko 1). (13) Matala pistemäärä (0-3) ennustaa alle 1 % todennäköisyyttä HIT:lle, keskinkertainen (4-5) 10 % todennäköisyyttä ja korkea pistemäärä (6-8) 50 % todennäköisyyttä (14).

Jos HIT:n kliininen epäily on vähintään kohdalainen (4Ts > 4), tulisi harkita jotain muuta kuin hepariinipohjaista anti-koagulanttia, ja kaikki hepariinin annostelu tulisi lopettaa. Lisäksi tulee tutkia vasta-aineet verestä diagnoosin varmentamiseksi. Matalalla pistemäärällä (4Ts < 3) on korkea negatiivinen ennustearvo HIT:n suhteen. Tukosten yhteydessä hoidon tulisi kestää kolme kuukautta ja muuten kuukauden. Hoidoksi tulee valita jokin ei-hepariinipohjainen antikoagulantti kuten bivalirudiini tai danaparoidi. Kirjallisuudesta löytyy potilastapauksia, joissa fondaparinuuksin on ajateltu laukaisseen HIT:n; toisaalta sitä on myös menestyksekkäästi käytetty HIT:n hoidossa. Trombosyyttitasojen palauduttua (> 150 x 10⁹ /l) hoidoksi pitäisi vaihtaa varfariini tai fondaparinuuksi. Tulee muistaa, että varfariinin aloitus heti diagnoosin yhteydessä johtaa voimakkaaseen protromboottiseen tilaan, kun proteiini C:n tasot laskevat nopeammin kuin protrombiinitasot. Seurauksena voi tulla ihonekrooseja ja raajakuolioita. (15)

Tromboottiset mikroangiopatit (TMA)

Tromboottista trombosytopeenista purppuraa (TTP) on sekä perinnöllinen että hankinnainen muoto. Perinnöllisessä muodossa on ADAMTS13-entsyymien (von Willebrandin tekijää pilkkova proteaasi) puutos. Hankitussa muodossa entsyymiä vastaan muodostuu vasta-aineita. Oireita esiintyy yleensä aktiivisuuden ollessa alle 10 % normaalista, toisinaan kuitenkin korkeammillakin tasoilla. Molempien muotojen diagnostisena kriteerinä on mikroangiopaattinen hemolyttinen anemia ja trombosytopenia. Perin-

nöllistä TTP:a hoidetaan plasmasiirroilla, hankittua muotoa plasmafereesillä ja immunosuppressiivisella lääkityksellä. (16)

Hemolyttis-ureeminen syndrooma (HUS) on tromboottisen mikroangiopatian muoto, jossa todetaan akuutti munuaisten vajaatoiminta ja hemolyttinen anemia. Perinteinen HUS johtuu E.

Colin tai Shigella -bakteerien tuottaman Shiga-toksiinin aiheuttamasta endoteelivauriosta. Atyypinen HUS on komplementtivälitteinen tauti, joka voi aiheutua synnynnäisestä tai hankitusta syystä. Patofysiologisena mekanismina on komplementin vaihtoehdoisen polun hallitsematon aktivaatio, joka johtaa endoteelivaurioon ja verihiutaleiden aktivoitumiseen. (17) Shiga-toksiinista

johtuvassa muodossa hoito on oireenmukaista ja usein tarvitaan dialyysihoitoa. Komplementtivälitteisen muodon hoitoon on olemassa spesifi lääke, ekulitsumabi. (16)

HELLP-syndrooma

HELLP-syndrooma (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) on osa pre-eklampsian jatkumoa, jossa ilmenee hemolyyysi, maksa-arvojen nousu ja matalat trombosyyttitasot. Sen ilmaantuvuus on noin 0,17-0,8 % raskauksista (18). Patofysiologiset mekanismit ovat edelleen osittain selvittämättä, mutta taustalla vaikuttaisi olevan endoteelivaurio, joka johtaa punasolujen tuhoutumiseen ja fibriinin kertymiseen maksasinusoideihin, mistä seuraa maksasolujen nekroosi. Raskauden aikainen trombosytopenia voi olla normaalia lievää gestaatitrombosytopeniaa (59 %), immunologista trombosytopeenista purpuraa (ITP, 11 %), pre-eklampsiaa johtuvaa (10 %) tai HELLP-syndroomaan liittyvää (12 %). Trombosyyttitasot alle 100 x 10⁹ /l ovat harvinaisia pre-eklampsiaa ja gestaatitrombosytopeniasa, mutta yleisiä ITP:ssa ja määritelmän mukaan pakollisia HELLP-syndroomassa. Synnytys on ainoa definitiivinen hoito HELLP-syndroomaan. Hoidoksi on ehdotettu plasmafereesiä tilanteessa, jossa bilirubinemia pahenee, kreatiniinitasot nousevat tai vaikea trombosytopenia tai HELLP-syndrooma jatkuu yli 72 tuntia synnytyksen jälkeen. (19)

Lähes joka toisella tehohoitopotilaalla todetaan trombosytopenia.

Antifosfolipidisyndrooma (APS)

APS on kokoelma oireita, jotka johtavat monielin-vaurioon. Todetaan antifosfolipidi-vasta-aineita, immuunivälitteinen trombosytopenia sekä valtimo- ja laskimopuolen trombooseja. Usein historiassa on toistuvia keskenmenoja. Syndrooman nopea ilmaantuminen vaatii tehokasta antikoagulaatiota, verihiutaleiden estoa, glukokortikoideja, plasmafereesiä ja suonensisäistä immunoglobuliinihoitoa. (6)

Milloin antaa potilaalle trombosyyttejä?

Trombosyyttejä tulisi antaa tehopotilaille vain oireisen vuodon yhteydessä riippumatta trombosyyttitasoista. Kuitenkin aiheesta julkaistut suositukset suosittavat ennakoivaa siirtoa vaikeaa sepsistä sairastavilla potilailla raja-arvolla $10 \times 10^9/l$ ja suuren vuotoriskin potilailla tasolla $20 \times 10^9/l$ (20). On kuitenkin muistettava, että usein kriittisesti sairaan potilaan trombosytopenia on seurausta tromboottisesta prosessista, joka vain pahenee verihiutaleiden annolla. Suosituksia koskien trombosyyttien antoa eri tilanteissa esitetään taulukossa 2 (21,22).

Lopuksi

Anamneesi on keskeisessä asemassa, kun päivystävä lääkäri arvioi akuutisti kehittyneen trombosytopenian todennäköisintä aiheuttajaa. Septisen potilaan merkittävän trombosytopenian aiheuttajana on tavallisesti DIC. TTP on huomattavasti harvinaisempi tila. Jos trombosytopeenillä potilaalla on useampia pääte-elinvaurioita ilman selittävää tekijää, on TTP:n mahdollisuus syytä pitää mielessä. Jos trombosyyttitaso laskee sairaalahoitossa olevalla, hepariinivalmisteita saavalla potilaalla, on muistettava HIT:n mahdollisuus. Raskaana olevan trombosytopenia liittyy tavallisesti HELLP-syndroomaan. Mikäli potilaalla on gastrointestinaalioireita ja etenkin jos esiintyy verilusteita, on syytä tutkia ulosteen EHEC-näytteet hemolyyttis-ureemisen syndrooman varalta. ■

Viitteet

1. Machlus KR, Italiano JE. The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. Vol. 201, *Journal of Cell Biology*. 2013. p. 785–96.
2. Josefsson EC, Dowling MR, Lebois M, Kile BT. The Regulation of Platelet Life Span. In: *Platelets*. 2013. p. 51–65.
3. Dewitte A, Lepreux S, Villeneuve J, Rigotherier C, Combe C, Ouattara A, et al. Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critical ill patients? *Ann Intensive Care*. 2017 Dec 1;7(1):115.
4. Crowther MA, Cook DJ, Meade MO, Griffith LE, Guyatt GH, Arnold DM, et al. Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: Prevalence, incidence, and risk factors. In: *Journal of Critical Care*. 2005. p. 348–53.
5. Stanworth SJ, Walsh TS, Prescott RJ, Lee RJ, Watson DM, Wyncoll DLA. Thrombocytopenia and platelet transfusion in UK critical care: A multicenter observational study. *Transfusion*. 2013;53(5):1050–8.
6. Thiele T, Selleng K, Selleng S, Greinacher A, Bakchoul T. Thrombocytopenia in the intensive care unit—diagnostic approach and management. *Semin Hematol*. 2013;50(3):239–50.
7. Larkin CM, Santos-Martinez M-J, Ryan T, Radomski MW. Sepsis-associated thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2016 May 1;141:11–6.
8. Sigal S, Mitchell O, Feldman D, Diakow M. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepatic Med Evid Res*. 2016 Apr;8:39.
9. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology*. 2009 Jan 1;2009(1):153–8.
10. Sane DC, Damaraju L V., Topol EJ, Cabot CF, Mascelli MA, Harrington RA, et al. Occurrence and clinical significance of pseudothrombocytopenia during abciximab therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):75–83.
11. Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated Intravascular Coagulation. *Am J Clin Pathol*. 2016 Dec 1;146(6):670–80.
12. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. Vol. 2, *Journal of Intensive Care*. 2014.
13. Warkentin TE. Heparin-Induced Thrombocytopenia: Diagnosis and Management. *Circulation*. 2004 Oct 18;110(18):e454–8.
14. LO GK, JUHL D, WARKENTIN TE, SIGOUIN CS, EICHLER P, GREINACHER A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost*. 2006 Apr;4(4):759–65.
15. Linkins L-A. Heparin induced thrombocytopenia. *BMJ*. 2015 Jan 8;350(jan08 7):g7566–g7566.
16. George JN, Nester CM. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014 Aug 14;371(7):654–66.
17. Mayer CL, Leibowitz CS, Kurosawa S, Stearns-Kurosawa DJ. Shiga toxins and the pathophysiology of hemolytic uremic syndrome in humans and animals. *Toxins (Basel)*. 2012 Nov 8;4(11):1261–87.
18. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, May WL, Magann EF, Martin JN. The Importance of Parity to Major Maternal Morbidity in the Eclamptic Mother with HELLP Syndrome. In: *Hypertension in Pregnancy*. 2003. p. 287–94.
19. Aloizos S, Seretis C, Liakos N, Aravosita P, Mystakelli C, Kanna E, et al. HELLP syndrome: Understanding and management of a pregnancy-specific disease. Vol. 33, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2013. p. 331–7.
20. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017 Mar 18;43(3):304–77.
21. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann Intern Med*. 2015 Feb 3;162(3):205.
22. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Basse SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2017 Feb 1;176(3):365–94.