

Hitna stanja u onkohematologiji

Literatura za rešavanje testa

UDRUŽENJE ZDRAVSTVENIH RADNIKA NIŠ

Hitna stanja u onkohematologiji

Literatura za rešavanje testa

Reč autora

Poštovani polaznici kursa,

U toku izlaganja trudili smo se da predstavimo sve novine i tehnike vezane za hitna stanja u onkohematologiji.

Test se sastoji od 50 pitanja koja se zasnivaju na prezentovanom materijalu.

ŽELIMO VAM PUNO USPEHA U REŠAVANJU TESTA!

Prim dr Tomislav Vukićević

Lt Jasmina Mladenović

www.uzrnis.rs

UVOD

Od svih malignih tumora u razvijenim zemljama umire oko 13% ljudi. Kako je sve veća incidenca obolelih od malignih bolesti, a preživljavanje znatno povećano, povećana je i incidenca hitnih stanja u ove grupe bolesnika. Hitna stanja mogu biti uslovljena osnovnom bolešću ili pak nezavisno od osnovne bolesti, npr bronhopneumonija i takvi bolesnici bivaju hospitalizovani u onkohematološkim odelenjima jer ih „niko neće“. Do ovakvog stava lekara dolazi zato što se simptomi drugih bolesti vrlo često prepliću sa simptomima malignih bolesti.

PODELA HITNIH STANJA

Podele hitnih stanja u onkohematologiji su brojne, a najčešće korišćena je podela na osnovu etioloških faktora.

Postoje 4 grupe hitnih stanja i to:

1. Hitna stanja izazvana metaboličkim poremećajima

- ✓ sindrom tumorske lize
- ✓ hiperkalcemija
- ✓ hiponatremija
- ✓ hipoglikemija
- ✓ hiperurikemija
- ✓ bubrežna insuficijencija
- ✓ insuficijencija nadbubrežne žlezde
- ✓ laktična acidoza

2. Hitna stanja izazvana hematološkim poremećajima

- ✓ hiperleukocitoza
- ✓ diseminovana intravaskularna koagulacija
- ✓ hiperviskozni sindrom
- ✓ tromboze i embolije
- ✓ krvarenja različite geneze

3. Hitna stanja izazvana infektivnim agensima

- ✓ febrilna neutropenija
- ✓ sepsa
- ✓ mukozitis
- ✓ enterokolitis
- ✓ hemoragiski cistitis

4. Hitna stanja izazvana mehaničkim faktorima

- ✓ povišen intrakranijalni pritisak
- ✓ patološka fraktura skeleta
- ✓ kompresija kičmene miždine
- ✓ tamponada srca
- ✓ opstrukcija gastrointestinalnog trakta-GIST (ileus)
- ✓ opstrukcija disajnih puteva
- ✓ opstrukcija urogenitalnog trakta
- ✓ sindrom gornje šuplje vene

U terminalnoj fazi bolesti onkohematoloških bolesnika dolazi do erupcije hitnih stanja (krvarenje, epileptički status, frakture kostiju, konfuzije, koma) koje treba brzo rešavati. Hitna stanja koja neposredno ugrožavaju život bolesnika mogu se svrstati u nekoliko redova hitnosti kao npr.:

1. Prvi red hitnosti

- opstrukcija disajnih puteva
- febrilna neutropenija
- metastaze u CNS-u sa simptomima
- srčana tamponada
- kompresija kičmene moždine iznad nivoa trećeg vratnog pršljena (C3)

2. Drugi red hitnosti

- koagulopatije
- sindrom lize tumora
- hiperviskozni sindrom
- teška trombocitopenija

3. Treći red hitnosti

- sindrom gornje šuplje vene
- moždane metastaze bez edema mozga
- većina hiperkalcemija

Stanja prvog reda hitnosti treba rešavati odmah, drugi red hitnosti unutar nekoliko sati, a treći red hitnosti možemo rešavati i „sutra“. Nepovratno oštećenje tkiva i organa su stanja koja po pravilu dovode do smrtnog ishoda te je u cilju olakšavanja tegoba neophodno sprovesti palijativnu zračnu terapiju u vremenu od nekoliko sati. **Tu spadaju pre svega:**

- ✓ kompresija kičmene moždine
- ✓ kompresija donje šuplje vene
- ✓ opstrukcija donjih disajnih puteva
- ✓ okularna kompresija praćena slepilom
- ✓ periferna kompresija živaca
- ✓ progresija tumora praćena jakim bolom koji ne reaguje adekvatno na analgetsku terapiju.

Olakšanje tegoba nakon zračne terapije ne nastupa odmah već nakon nekoliko dana.

HITNA STANJA IZAZVANA METABOLIČKIM POREMEĆAJIMA

Sindrom lize tumora. To je metabolički poremećaj koji nastaje usled naglog raspada tumorskih ćelija izazvan hemoterapijom ili radioterapijom. Karakteriše se pre svega nastankom: hiperkalemije, hiperfosfatemije, hipokalcemije i hiperurikemije. Nastaje 3-7 dana od primene hemoterapijskih protokola ili radioterapije pod uslovom da je malignitet senzitivna na datu terapiju (leukemije, Burkittov limfom). Razgradnjom tumorskih ćelija oslobadaju se velike količine unutarćelijskih jona, kao i metaboliti razgradnje proteina koji odlaze u sistemsku cirkulaciju. Klinički se sindrom lize tumora javlja kao: akutna bubrežna insuficijencija, epileptički napadi zbog hipokalcemije, srčane aritmije. Akutna bubrežna insuficijencija nastaje zbog precipitacije kristala mokraćne kiseline u tkivu bubrega i mokraćnim putevima i ima za posledicu metaboličku acidozu, hiperkalemiju, koja uzrokuje srčane aritmije. Kao posledica bubrežne insuficijencije javlja se oligurija do anurije. Jedna od komplikacija sindroma lize tumora može se razviti urosepsa, duboke venske tromboze praćene plućnom embolijom.

Lečenje se sastoji od hidracije, urinarne alkalizacije (PH 6, 5-7), primene Alopurinola, primene bisfosfanata radi vezivanja fosfata i kalcijuma, regulacije hiperkalemije. Hemodijaliza je metoda izbora u prevazilaženju ovog problema. Alkalizacija urina i terapija Alopurinolom se primenjuju i profilaktički da nebi došlo do komplikacija lize tumora. Profilaktička doza Alopurinola u bolesnika sa malignim hemopatijama je 600-800mg (maksimalna doza 900mg). Terapiju Alopurinolom započeti 2-3 dana pre hemo i radioterapije, a doza održavanja zavisi od serumskog nivoa acudum uricum-a.

Kod bolesnika sa oštećenom funkcijom bubrega primeniti redukovanu dozu, jednokratno po šemi:

KLIRENS KREATININA MG/ML	DOZA ALOPURINOLA
10-20	200mg na dan
3-10	100mg na dan
manje od 3	100mg u razmaku dužem od 24 sata

Treba još napomenuti da Alopurinol ima interakciju sa mnogim lekovima, a u onkohematologiji je značajno da potencira dejstvo nekih citostatika kao što su: Ciclophosphamid, 6-mercaptopurin, Gemcitabin.

Hiperkalcemija. Hiperkalcemija je česta metabolička komplikacija u malignim bolestima, pre svega, u multipnom mijelomu i metastatskim karcinomima u kostima (karcinom dojke, pluća, bubrega) Navedeni tumori direktno razgrađuju kost i dolazi do ispuštanja kalcijuma u cirkulaciju ili pak dolazi do pojačane resorpcije iz digestivnog trakta pod uticajem paratireoidnog hormonu sličnog peptida ili pak zbog smanjenog izlučivanja urinom.

Laboratorijski se hiperkalcemija prezentuje kao povećanje ukupnog i jonizovanog serumskog kalcijuma. Ako postoji hipoalbuminemija potrebno je obavezno odrediti jonizovani kalcijum. Na EKG-u hiperkalcemija se prezentuje kao skraćenje QT intervala. Kliničke manifestacije su:

slabost, malaksalost, bolovi u ekstremitetima, poremećaj svesti do kome. Lečenje podrazumeva primenu: fiziološkog rastvora u vidu infuzija, primenu diuretika, primenu bisfosfanata (Pamidronat 60-90mg i. v. ili zolendronična kiselina 4mg i. v.) i dijalize. U terapiji se može primeniti i kalcitonon brzog delovanja ili kortikosteroidi (60mg Prednizolona p. o. ili 100mg hidrokortizona svakih 6 sati)

Hiponatremija. Čest poremećaj koji se javlja uglavnom u bolesnika sa karcinomom pluća, pankreasa, prostate, a nešto redje u malignim hemopatijama (limfomi). Uzrok hiponatremije može biti: nedovoljan unos ili povećan gubitak preko digestivnog trakta (povraćanje, proliv) ili pak povećan gubitak soli preko bubrega kao posledica primene nekih citostatika kao npr.

Ciclophosphamid, Platina, Gemcitabin. Glavni razlog hiponatremije je tubularno oštećenje bubrega koje ima za posledicu smanjenu reapsorpciju natrijuma iz tubula, a samim tim i povećan gubitak preko mokraće.

Klinička slika zavisi od brzine nastanka hiponatremije. Prvi simptomi nastaju kada brzina nastanka hiponatremije nadmaši mogućnost adaptacije mozga na promenu osmolarnosti. Smanjenje nivoa natrijuma više od 0, 5mmol/l na sat dovodi do ozbiljnih posledica, a u hroničnoj hiponatremiji simptomi nastaju kada vrednosti serumskog natrijuma padnu ispod 120mmol/l. Dominantni simptomi su: mučnina, povraćanje, glavobolja, konvulzije, poremećaj svesti do kome. Smrt nastupa zbog respiratornog aresta koji je posledica edema mozga. Lečenje se provodi hipertoničnim rastvorom natrijum hlorida kod simptomatskih bolesnika sa hiponatremijom, a izotoničnim rastvorom natrijum hlorida (fiziološki rastvor) kod asimptomatskih bolesnika.

Hipoglikemija. Javlja se uglavnom u takozvanim sekretornim karcinomima (sarkomi, GIST, karcinom pluća) koji luče materije koje utiču na pojačan metabolizam glikoze, a samim tim i pad nivoa glikoze u serumu. S druge strane karcinomi jetre onemogućavaju glikoneogenezu te na taj način nastaje hipoglikemija. treći uzrok hipoglikemije je kod ekspanzivnih tumora koji troše glikozu u velikim količinama. Hipoglikemija je retka u onkohematoloških bolesnika i uglavnom se javlja kod nekih oblika NHL. Glavni simptomi su osećaj slabosti, pospanost, zbunjenost, pojačano znojenje, drhtavica, glad, uznemirenost, vrtoglavica. Bolesnik prvo gubi koncentraciju, nastupa poremećaj svesti do kome.

Lečenje se zasniva na nadoknadi glukoze. Daje se hipertona glukoza 10%. Moguća je i primena glukagona.

HITNA STANJA IZAZVANA HEMATOLOŠKIM POREMEĆAJIMA

Hiperleukocitoza. Ne samo povećan broj leukocita nego i povećan broj drugih uobličjenih elemenata krvi menjaju viskoznost krvi što je etiološki faktor za nastanak tromboza, a samim tim i infarkt pojedinih organa (najčešće mozga). Povišen broj leukocita, svojstven je za neke leukemije kao što je hronična granulocitna leukemija (HGL), prolimfocitna leukemija i neki

oblici akutne mijeloidne leukemije (AML-M5) što dovodi do leukostaze i infarkta pojedinih organa. Kod ovih bolesnika lečenje se sprovodi leukoferezama ili citoreduktivnom terapijom (Litalir) sve do smanjenja leukocita ispod 20. 000 pa tek onda započeti planiranu citotoksičnu terapiju.

DISEMINOVANA INTRAVASKULARNA KOAGULACIJA (DIK)

Dik je potrošna koagulopatija nastala kao posledica aktivacije koagulacije koja dovodi do tromboze u malim krvnim sudovima (kapilari, arteriole, venule), a nakon potrošnje faktora koagulacije dolazi do krvarenja. Aktivacija koagulacije nastaje prodorom u cirkulaciju prokoagulantnih substanci oslobodjinih iz tumorskih ćelija (akutna promijelocitna leukemija) ili iz tkiva zahvaćenih malignim procesom (Ca prostate, Ca ovarijuma). Prodorom prokoagulantnih substanci u cirkulaciju stvara se ubrzano fibrin što za posledicu ima potrošnju i pad u serumu faktora koagulacije i kao posledicu krvarenje. DIK se osim u malignim hemopatijama javlja i u infektivnim bolestima (sepsa), u autoimunim bolestima, kod velikih trauma tkiva postoperativno. Klinička slika zavisi od brzine aktivacije koagulacije. Ako je aktivacija spora, kliničkom slikom dominiraju tromboze sve dok je jetra u stanju da kompenzuje potrošnju faktora koagulacije, a koštana srž broj trombocita i neće doći do krvarenja (hronični DIK). Ako je aktivacija brza (akutna promijelocitna leukemija) kliničkom slikom dominiraju znaci akutnog DIK-a sa ubrzanom intravaskularnom koagulacijom (tromboze), a vrlo brzo dolazi do pada broja trombocita i faktora koagulacije sa posledičnim krvarenjem (potrošna koagulopatija). Najpre dolazi do potrošnje fibrinogena, protrombina, faktora V i VII. Delovanjem plazmina nastaju fibrinski degradacioni produkti (FDP). Ova potrošnja ima za posledicu teška krvarenja, a karakteristična su krvarenja na mestu uboda, iz mesta plasiranja centralnog venskofg katetera (CVK).

Laboratorijska dijagnostika. Laboratorijski nalazi su varijabilni i zavise od brzine aktivacije koagulacije (akutni, hronični DIK). najčešće su prisutni trombocitopenija i anemija. U hroničnom DIK-u postoji mikroangiopatska hemolitička anemija (fibrin uzrokuje mehaničko oštećenje eritrocita u malim krvnim sudovima). U akutnom DIK-u anemija je zbog iskrvavljenja. U DIK-u je produženo protrombinsko vreme (PT) i aktivirano trombinsko vreme (aPTT), a nivo fibrin degradacionih produkata (FDP) i D-dimer su povišeni.

Lečenje se sastoji iz:

- ✓ lečenja osnovne bolesti
- ✓ nadoknade faktora koagulacije sveže smrznutom plazmom (SSP)
- ✓ transfuzijama trombocita
- ✓ tansfuzijama eritrocita
- ✓ primenom koncentratu antitrombina
- ✓ primena antikoagulantnih lekova

Hiperviskozni sindrom. To je skup kliničkih simptoma uslovljen povećanjem viskoznosti krvi. Viskoznost određuju svi krvni elementi. U zdravih osoba na viskoznost najviše utiču uoblišeni elementi krvi. U pojedinim bolestima (Morbus Waldenstrom, Multipni mijelom, neki od NHL) dolazi do povećanog stvaranja proteina i njihovo izlučivanje u cirkulaciju značajno povećava viskoznost krvi. Povećanom viskozitetu posebno doprinosi povraćano stvaranje imunoglobulina kao što su paraproteinemije, odnosno, monoklonske gamapatije. Kod ovih bolesti patološki klon ćelija (plazmociti) produkuje monoklonske imunoglobuline koji se sastoje iz teških i lakih lanaca. Delovanje ovih proteina na viskoznost zavisi od:

- ✓ serumske koncentracije proteina
- ✓ veličine proteinskih lanaca
- ✓ promenljivosti oblika molekule
- ✓ rastvorljivosti
- ✓ osetljivost molekula na toplotu
- ✓ sposobnost polimerizacije
- ✓ sposobnost stvaranja imunih kompleksa

Značajno je napomenuti sposobnost pojedinih imunoglobulina da se međusobno sjedinjuju (polimerizuju) u veće molekule kao što je slučaj u nekim monoklonskim gamapatijama (Morbus Waldenstrom). Po tako stvorenim velikim molekulima bolest se i zove makroglobulinemija. Kod multipnog mijeloma polimerizacija je redja i javlja se samo u IgA mijelomu. U ostalim mijelomima imunoglobulini su u obliku monomera. Čovečji organizam ima sposobnost adaptacije na povećanu viskoznost krvi. Ako pak ovakvo stanje duže traje dolazi do oštećenja tkivnih struktura pojedinih organa (bubreg, CNS, kardiovaskularni sistem). Ovakva viskoznost otežava prolaz krvi kroz male krvne sudove, povećava se periferni otpor, a kako se uglavnom radi o bolesnicima starije životne dobi sa komorbiditetima štetno dejstvo patoloških proteina je znatno veće nego u mladim osoba.

Hiperviskozni sindrom je skup poremećaja koji se javljaju kao:

- ✓ opšti simptomi
- ✓ nefrološki simptomi
- ✓ kardiološki
- ✓ neurološki
- ✓ hematološki
- ✓ oftalmološki

Od opštih simptoma najčešći su: slabost, malaksalost, zamor, gubitak apetita. Nefrološke smetnje su vezane za nastanak bubrežne insuficijencije koja može biti reverzibilna, no vrlo često i definitivna. Kardiološke smetnje su uslovljene hipervolemijom i kongestivnom srčanom insuficijencijom. Neurološki simptomi su: glavobolja, vrtoglavica, nesigurnost, slabljenje sluha, pospanost, a u težim slučajevima i težak poremećaj svesti i konvulzije. Hematološki poremećaji odnose se pre svega na sklonost ka krvarenju i posledičnu anemiju. Krvarenje je posledica vezivanja paraproteina za faktore koagulacije tako da oni postanu inaktivni.

Oftalmološki poremećaji su smatnje vida nastale krvarenjem u retini i edemom papile. Lečenje: Pored lečenja osnovne bolesti koja je dovela do hiperviskoznosti krvi hitno treba iz cirkulacije odstraniti višak proteina, odnosno otkloniti monoklonske imunoglobuline.

Plazmafereza je metoda izbora za smanjenje proteina u serumu. broj plazmafereza je individualan, a krajnji cilj je smanjenje ukupnih proteina u granice referentnih vrednosti.

Tromboembolije. U bolesnika sa malignim hemopatijama poremećena je ravnoteža u hemostazi i prevagu odnose protrombotički faktori te su tromboze vrlo česte. Poremećaj ravnoteže hemostaze može nastati iz dva razloga: 1. tumorske ćelije direktno aktiviraju trombocite ili oslobađanjem proagregacijskih posrednika (ADP, trombin, katepsin), 2. hemoterapijski protokoli mogu dovesti do oštećenja endotela krvog suda pri čemu dolazi do agregacije trombocita na ogoljeni kolagen krvnog suda stvarajući tromb (nastaje tromboza). Najčešće se radi o venskim trombozama.

Prema mestu nastanka mogu biti:

- ✓ površne venske tromboze
- ✓ duboke venske tromboze

Kod površne venske tromboze simptomi se javljaju unutar 48 sati. Površna tromboza se klinički manifestuje kao zadebljanje vene, crvenilo duž vene, bol i osećaj topline na mestu tromboze.

Ako je duboka venska tromboza na ekstremitetima simptomi su: otečenost zahvaćenog uda, osećaj težine i napetosti, otežan pokret, eritem, bol u zahvaćenom području. Dijagnoza se postavlja dopler ultrazvukom kojim se meri protok krvi kroz venu i sagledava struktura zida vene. Angiografija je zlatni standard za dijagnozu duboke tromboze, kao i MSCT.

Lečenje podrazumeva primenu heparina u kontinuiranoj infuziji ili primenu heparina male molekularne težine subkutano. Najčešća komplikacija venskih tromboza je plućna embolija. Plućna embolija se prezentuje kao otežano disanje, bol u grudima u vidu pritiska ili probadanja, nadražajni kašalj s iskašljavanjem krvi i sukvice, tahikardija, strah od bliske smrti, stanje šoka sa padom krvnog pritiska, cijanozom, orošenost hladnim znojem. Intenzitet simptoma je različit i zavisi od veličine zahvaćenog krvnog suda, a često može da prodje i asimptomatski. MSCT pluća je zlatni standard u postavljanju dijagnoze dok su korisni još i EKG, rendgen pluća, skrining koagulacije, D-dimer. Terapija je uglavnom medikamentozna, a ponekad i hiruška (trombendarrektomija). Terapija podrazumeva primenu niskomolekularnog heparina i intravensku primenu trombolitika. Trombolitička terapija ima brže dejstvo od heparina. Komplikacija trombolitičke terapije je krvarenje u oko 12% bolesnika.

HITNA STANJA IZAZVANA INFEKTIVNIM AGENSIMA

Febrilna neutropenija je jatrogeno nastao sindrom kao komplikacija citotoksične terapije u bolesnika sa onkološkim i hematološkim malignim bolestima. Ovo stanje karakteriše povišena telesna temperatura i pad neutrofila u perifernoj krvi. Povišena telesna temperatura je jednokratno izmerena temperatura veća od 38, 30 C ili temperatura veća od 380 C izmerena u dva navrata sa najmanje jedan sat pauze. Neutropenija je stanje kada je broj neutrofila u perifernoj krvi manji od $0,5 \times 10^9$ ili neutrofilu manji od $1,0 \times 10^9$ uz očekivani pad na $0,5 \times 10^9$ u narednih 48 sati. U febrilnoj neutropeniji povišena telesna temperatura je udružena sa infekcijom u više od 50% obolelih. Najčešći uzročnici infekcije su:

Bakterije

- ✓ gram pozitivne (S. aureus, S. epidermidis, S. pneumoniae, S. pyogenes)
- ✓ gram negativne (E. coli, klebsiela)
- ✓ anaerobi (bacteroides, clostridium)

Gljivice

- ✓ candida
- ✓ mucor mycosis
- ✓ aspergilus

Virusi

- ✓ influenza
- ✓ citomegalovirus
- ✓ ebštajn bar virus

Važno je kod ovih bolesnika proceniti rizik za nastanak infekcije. Rizik se određuje na osnovu izračunavanja absolutnog broja neutrofila u perifernoj krvi ANC (absolute neutrophil count). To je broj neutrofila u mikrolitri krvi. Neutropenija može biti:

- ✓ blaga neutropenija: 1.000 – 1.500 ANC (mali rizik za nastanak infekcije)
- ✓ srednje teška: 500-1.000 ANC (umeren rizik za nastanak infekcije)
- ✓ teška neutropenija: manje od 500 ANC (veliki rizik za nastanak infekcije)

Klinička slika zavisi od broja neutrofila u perifernoj krvi i odgovara kliničkoj slici infekcije. Kod pojedinih bolesnika povišena telesna temperatura može izostati kao npr. u bolesnika starije životne dobi i u bolesnika na steroidnoj terapiji. Za dijagnozu najvažnija je laboratorijska dijagnostika (broj neutrofila, hemokulture, PCR za pojedine viruse). Pomoćne metode su rendgen dijagnostika, ehosonografija, MSCT.

Lečenje. Prema smernicama koje je dala IDSA (Infectious Diseases of America) lečenje febrilne neutropenije sprovodi se isključivo u bolnici i sastoji se iz:

- ✓ procene bolesnika – koji je rizik za nastanak infekcije
- ✓ inicijalne antibiotske terapije
- ✓ inicijalne antifungalne terapije
- ✓ antivirusne terapije
- ✓ transfuzije granulocita
- ✓ primene G-CSF-a
- ✓ primene antimikrobne profilakse u afebrilnih bolesnika

Izbor antibiotske terapije zavisi od: antibiograma, prethodnih infekcija rezistentnim sojevima (MRSA), mesta infekcije, poremećenoj bubrežnoj/jetrenoj funkciji, prethodnoj profilaktičkoj antibiotskoj terapiji. Inicijalna antibiotska terapija je najčešće empirijska (ne postoji još antibiogram) i u prvoj liniji podrazumeva primenu jednog od antibiotika:

- ✓ penicilin s tazobaktamom u dozi od 4 x 4, 5gr i. v.
- ✓ meropenem u dozi od 3 x 1gr i. v.
- ✓ imipenem u dozi od 6 x 500mg i. v.
- ✓ cefepim u dozi od 3 x 2gr i. v.

Inicijalna antibiotska terapija je monoterapija. Uz navedenu monoterapiju dodati Vancomycin u dozi od 2 x 1gr ukoliko:

- ✓ postoji sumnja na infekciju centralnog venskog katetera (CVK)
- ✓ ako je poznata kolonizacija rezistentnim sojevima streptokoka i stafilokoka
- ✓ ukoliko postoji teški mukozitis gradus III i veći
- ✓ ukoliko postoji klinička slika sepse sa septičkim šokom

Ovakvom antibiotskom terapijom bolesnik postaje afebrilan u roku od 3-5 dana. Ukoliko je i dalje febrilan zameniti antibiotik, a ako je febrilan i nakon zamene antibiotika, u terapiju dodati, najkasnije za 7 dana, jedan od antimikotika:

- ✓ kaspofungin u dozi od 70mg prvog dana i 50mg i. v. narednih dana
- ✓ koloidna disperzija amfotericina B u dozi od 3-6mg/kgTT ili lipozomalni amfotericin B u dozi od 3mg/kgTT
- ✓ vorikonazol u dozi od 6mg/kgTT svakih 12 sati prvog dana, a zatim 4mg/kgTT svakih 12 sati

Ako je bolesnik postao afebrilan, broj neutrofila veći od $0,5 \times 10^9$ može se prekinuti terapija ako je sprovedena najmanje 10 dana.

Antivirusna terapija se ne preporučuje u rutinskoj primeni osim ako virusna infekcija nije dokazana laboratorijski i klinički.

Primenu G-CSF-a treba razmotriti kada se očekuje pogoršanje stanja, a kod febrilnih neutropenija u limfoproliferativnim obolenjima je absolutno indikovano jer skraćuje vreme trajanja neutropenije.

Mucositis. Nastaje kao posledica visokodozne hemoterapije, radioterapije, pogotovo predeo glave i vrata, u sklopu infektivnih obolenja, imunodefecijencije. Mukozitis se definiše kao inflamatorne ili ulcerozne promene sluznice digestivnog trakta, počev od usta pa sve do anusa. Veliki problem predstavlja oralni mukozitis koji se javlja u 85% obolelih na radioterapiji glave i vrata, 75% obolelih ima oralni mukozitis kod kondicioniranja za transplantaciju matične ćelije hematopoeze (TMČH), a više od 50% obolelih na kombinovanoj visokodoznoj hemoterapiji. Intenzitet promena sluznice se može svrstati u 4 kategorije:

- ✓ gradus 0 – nema promena
- ✓ gradus 1 – bol/eritem
- ✓ gradus 2 – bol/eritem + ulceracije – mogu da jedu čvrstu hranu
- ✓ gradus 3 – bol/eritem + ulceracije – mogu koristiti samo tečnu hranu
- ✓ gradus 4 – bol/eritem + ulceracije – ishrana nije moguća

Simptomi oralnog mukozitisa su: bol, otežano žvakanje i gutanje, gubitak ukusa, otežan govor, abdominalne smetnje, poremećaj sna, depresija, umor, povišena telesna temperatura. Kako se radi o imunodeficientnim osobama, mukozitis predstavlja širom otvorena vrata za infekcije različite geneze kako bakterijske tani i virusne i gljivične.

Lečenje podrazumeva prevashodno dobru higijenu usne duplje. Usna duplja se ispira 0,9%-tnim NaCl, rastvorima sode bikarbone, mlakim čajevima kamilice i žalfije. Pacijentima se savetuje pojačan unos tečnosti (2-3litra dnevno). Za ublažavanje bola lokalno se koriste: lidokain,

kortikosteroidi, premazivanje neutralnim gelovima. Neophodna je profilaksa infekcije kako bakterijske tako i virusne i gljivične. Faktori rasta, kao što je G-CSF skraćuje vreme neutropenije, a samim tim i brži oporavak od mukozitisa.

Enterocolitis. Za bolesnike sa malignim hemopatijama od značaja je kolitis izazvan *Clostridium (C.) difficile* koji zbog mogućeg smrtnog ishoda predstavlja urgentno stanje koje zahteva hitnu terapiju. Ova vrsta kolitisa nastaje tako što, dospevši u creva *C. difficile* izlušuje egzotoksine (enterotoksin A i citotoksin B) koji prouzrokuju dijareju zbog upale sluznice creva (colitis). *C. difficile* je anaerobna Gram pozitivna bakterija koja je prisutna u zemlji i kolonu nekih životinja, a u 3% zdrave dece i odraslih ljudi. Zaraza se prenosi kada je sporama kontaminirana hrana, voda, a isto tako i preko prljavih ruku. Najčešće su pogodjeni hospitalizovani bolesnici koji su duže na antibiotskoj terapiji, a pogotovu imunokompromitovani bolesnici, kao što su bolesnici sa malignim hemopatijama na hemoterapiji. Kontaminirane prostorije i ruke medicinskog osoblja su najčešći putevi prenosa infekcije. Bolest se prezentuje kao asimptomatska kolonizacija, dijareja različitog intenziteta pa do po život opasnih kolitisa. Tipični simptomi su abdominalni bolovi, grčevi, dijareja (sluzava, prljavozelenkasta tečna stolica neprijatnog mirisa), povišena telesna temperatura sa leukocitozom ukoliko bolesnik nije u citopeniji zbog hemoterapije. Bolest se obično ispoljava nakon antibiotske terapije. Infekcije izazvane ovom bakterijom, u ove grupe bolesnika, su često smrtonosne te ovu bolest svrstava u hitna stanja gde je neophodno odmah primeniti terapiju koja podrazumeva, pre svega, obustavu antibiotske terapije koja je prethodila dijareji, primenu etiološke i probiotske terapije, a u težim slučajevima i dodatna terapijska sredstva.: prekid antibiotske terapije dovodi do povlačenja simptoma u narednih 48-72 sata kod 15-20% obolelih. Etiološka terapija podrazumeva primenu efikasnih antibiotika koji imaju za cilj potpunu eradikaciju *C. difficile*. Najčešće primenjivani antibiotici su vancomicin, metronidazol (orvagil), bacitracin i drugi. Vankomicin se najčešće primanjuje u dozi od 125mg/6 sati per os 7-14 dana sa eradikacijom *C. difficile* u 86-100% obolelih. Metronidazol je lek koji se pored lečenja amebijaze koristi i za lečenje infekcija *C. difficile* kao prva linija terapije u dozi od 1, 5-2, 0gr dnevno podeljeno i tri doze 7-10 dana. Na terapiju metronidazolom postoji rezistencija nekih sojeva *C. difficile* u manjem procentu. Probiotička terapija podrazumeva primenu preparata nepatogenih mikroorganizama kao što su *Lactobacillus rhamnosus* soj GG i *Saccharomyces boulardii*. Otporni su na žuč i želudačnu kiselinu, pasažom dospevaju u creva gde ostaju danima produkujući substance koje inhibiraju rast drugih bakterija.. U terapiju ove vrste kolitisa treba izbegavati antiperistaltičke lekove kao što su loperamid i diphenoxylate jer mogu dovesti do nastanka toksičnog megakolona zbog usporene eliminacije toksina stolicom.

Hemoragijski cistitis. Hemoragijski cistitis nastaje zbog oštećenja sluznice mokraćne bešike praćeno bolnim mokrenjem sa masom eritrocita i ugrušaka krvi u urinu, a javlja se nakon primene nekih citostatika (ciklofosamid, ifosamid. Produkt metabolizma pomenutih citostatika je Akrolein koji oštećuje sluzokožu mokraćne bešike, a u slučaju staze urina (adenom prostate) i sluzokožu sabirnog sistema bubrega i uretera. U akutnoj fazi postoji edem i ulceracije sluzokože koji se najčešće komplikuju infekcijom, a ako se proces ne sanira na vreme ili se ponavlja, razvija se fibroza koja dovodi do disfunkcije mokraćne bešike.

Kliničkom slikom dominira dizurija, mokraća je crvene boje, vrlo često, sa ugrušcima krvi.

Lečenje. U slučaju masivnog krvarenja hitno treba sprovesti hidraciju, transfuzije eritrocita i trombocita po potrebi, sprovesti kontinuirano ispiranje mokraćne bešike preko urinarnog

katetera da bi se sprečilo stvaranje koaguluma. Spazmolitici i analgetici se daju da bi se omogućilo brzo pražnjenje bešike. Potrebno je meriti diurezu. Ukoliko koagulumi sprečavaju spontano pražnjenje bešike potrebno je postaviti urinarni kateter. U nekontrolisanom krvarenju treba uraditi endoskopsku elektrokoagulaciju krvarećih promena sluznice bešike.

Prilikom davanja terapijskih protokola koji sadrže ciklofosamid i ifosfamid, kao profilaksu hemoragijskog cistitisa, treba dati uroprotektivne lekove (mesna) u kontinuiranoj 24 satnoj infuziji koji znatno smanjuju incidencu hemoragijskog cistitisa.

HITNA STANJA IZAZVANA MEHANIČKIM FAKTORIMA

Sindrom gornje šuplje vene (SVCS). podrazumeva poremećaj protoka krvi kroz gornju šuplju venu zbog njene opstrukcije. Klinička slika zavisi od stepena opstrukcije, od brzine nastanka opstrukcije i od opšteg stanja bolesnika. Najčešći uzroci SVCS su tumori i to najčešće tumori pluća u 80% obolelih, limfomi u 15% i u 5% ostali tumori medijastinuma. SVCS se može javiti kao akutni i subakutni oblik. Kao posledica smanjenog protoka krvi kroz gornju šuplju venu javlja se otok lica, vrata, ruku (Štoks-ova pelerina). Može se javiti dispnea, ortopnea, kašalj. Zapaža se proširenje vena gornjeg dela tela (kolateralna cirkulacija). Javlja se crvenilo lica, inspiratorni stridor i uvećanje jugularnog pritiska nakon podizanja ruku iznad glave (Pembertov znak). Dijagnoza se postavlja grafijom srca i pluća i CT-om grudnih organa.

Lečenje. Da bismo otpočeli lečenje treba imati patohistološki nalaz bolesti. Palijativna zračna terapija daje najbrži odgovor u oko 60% obolelih, a tek nakon toga dati specifičnu hemoterapiju. Opšte mere obuhvataju: odmor, podizanje glave i gornjeg dela tela, diuretsku terapiju, redukciju soli, terapiju kiseonikom, i steroidnu terapiju. U zavisnosti od etiološkog faktora ponekad se radi i hirurška intervencija. Kada je opstrukcija izazvana trombom primenjuje se trombolitička terapija.

Povećanje intrakranijalnog pritiska. Povećanju intrakranijalnog pritiska mogu doprineti: krvarenja, meningitis, primarni tumori mozga, moždane metastaze karcinoma i limfoma i tumori moždanih opni. Komplikacije intrakranijalnog tumorskog rasta su: razaranje moždanog tkiva, opstrukcija likvornih puteva (nastaje hidrocefalus), kompresija krvnih sudova sa nekrozom okolnog tkiva. Povećanje intrakranijalnog pritiska nastaje prvenstveno zbog edema mozga koji nastaje zbog oštećenja hematoencefalne barijere malignim procesom što za posledicu ima povećanu propustljivost krvnih sudova.

Simptomi povećanog intrakranijalnog pritiska su: neurološki ispadi (žarišni), klasične jutarnje glavobolje praćene eksplozivnim povraćanjem. Česti su i mentalni poremećaji kao somnolencija, promena ponašanja, epileptički napadi, razdražljivost, ispadi u vidnom polju. Karakterističan je trijas simptoma. bradikardija, hipertenzija i nepravilno disanje. Dijagnoza se postavlja fizikalnim neurološkim pregledom, CT- om i NMR-om)

Lečenje započeti kortikosteroidima (4mg deksazona svakih 6 sati), hiperosmolarnim rastvorima (20% manitol 0, 75-1gr/kgTT svakih 3-6 sati. Hidrocefalus se leči hitnim neurohirurškim zahvatom uspostavljanja spoljne drenaže likvora. Specifična terapija zavisi od

vrste maligniteta i leči se hemoterapijskim protokolima, zračnom terapijom i operativnim zahvatima.

Kompresija kičmene moždine. Najčešći uzroci su metastaze karcinoma dojke, pluća, bubrega, prostate, limfomi i multipni mijelom. Neurološka simptomatologija obično počinje unilateralno. Javljaju se motorni ispadi tipa slabost (mlitavost), spastične pareze nogu, disfunkcija mokraćne bešike i senzorna oštećenja koja po pravilu počinju u stopalu. Bol je osnovni simptom kompresije kičmene moždine. Dijagnoza se postavlja neurološkim fizikalnim pregledom, NMR sa kontrastom.

Lečenje podrazumeva primenu kortikosteroida (deksazon 10mg i. v. a zatim 4mg p. o. svakih 6 sati). Ako se proceni da bolesnik ima duže preživljavanje dolazi u obzir hiruška intervencija (laminektomija), potom zračna terapija, vertebroplastika. Druga mogućnost je specifična hemoterapija zavisno od vrste maligniteta.

LITERATURA NEOPHODNA ZA PRIPREMU KANDIDATA ZA REŠAVANJE TESTA

- ✓ Valdespino-Gomez VM: Lopez-Garza JR. Gonzalez-Aleman JC. Valdespino-Castillo VE. Emergencies and urgent medical-surgical conditions attended at a comprehensive center cancer 2006;74:359-68
- ✓ Halfdanarson TR. Hogan WJ. Mpynihian TJ. Oncologic emergencies; diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2006;81: 835-48
- ✓ Behl D. Hendrickson AW. Moynihan TJ. Oncologic emergencies. Crit care Clin 2010;26:181-205
- ✓ Šamija M. Nemet D. Et al. Potporno i palijativno lečenje onkoloških bolesnika. Zagreb: Medicinska Naklada, 2010
- ✓ Taira F. Horimoto Y. Saito M. Tumor lysis syndrome following trastuzumab for breast cancer: a case report and review of the literature. Breast Cancer 2013; in press
- ✓ Hassan BA. Yusoff ZB. Hassali MA. Othman SB. Weiderpass E. Impact of chemotherapy on hypercalcemia in breast and lung cancer patients. Asian Pac J. Cancer Prev 2012;13:4373-8
- ✓ Kasi PM. Proposing the use of hyponatremia as a marker to help identify high risk individuals for lung cancer. Med Hypotheses 2012;79:327-8
- ✓ Robier C. eubauer M. Beham-Schmid C. Sill H. Thrombotic microangiopathy and disseminated intravascular coagulation associated with carcinocythemia in a patient with breast cancer. J. Clin Oncol 2011; 29:e825-6
- ✓ Devita, Helman, and Rosenberg s. Cancer: Principles and Practice of Oncology (Cancer: Principles & Practice9, Edition Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2011
- ✓ DeLoughery TG. Venous thrombotic emergencies. Emerg Med Clin North Am 2009;27:445-58
- ✓ Bhardwaj AS. Nevada SC. Menagment of chemotherapy induced neutropenic fever. Hosp Pract 2013;41:96-08
- ✓ Davila ML. Neutropenic enterocolitis. Curr Opin Gastroenterol 2006;22:44-7

- ✓ Spielberg R. Stiff P. Bensinger W. ET AL:
Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. N Engl J Med 351 (25) 2590-8:2004
- ✓ Greillier L. Dutau H. Astoul P.
Specific emergencies in thoracic oncology:pleurisy, superior vena cava syndrome, and tracheobronchial obstruction. Rev Pneumol Clin 2008;64:69-75
- ✓ lee EL. Amstrong Ts.
Incresed intracranial pressure. Clin J. Oncol Nurs 2008;12:37-41
- ✓ Abuzallouf S.
Spinal cord compression, an overview for radiation oncologists. Gulf J Oncolog 2007;2932