

Vybrané závažné „hematologické“ syndromy u dospělých pacientů v intenzivní péči

Jaromír Gumulec^{1,4}, Ivo Demel¹, Klára Lančová¹, Eva Drbohlavová², Alicia Piegžová³, Zdeněk Kořístek^{1,4}, Milan Navrátil^{1,4}, Vladimír Černý⁵

¹Klinika hematologické onkologie Fakultní nemocnice Ostrava

²Klinická hematologie Krajské nemocnice Liberec, a. s.

³Gynekologicko-porodnická klinika Fakultní nemocnice Ostrava

⁴Lékařská fakulta Ostravské univerzity

⁵Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny Fakulty zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a Krajské zdravotní, a. s. – Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

Hemofagocytární syndrom, difúzní alveolární hemoragie, katastrofický antifosfolipidový syndrom a různé typy trombotických mikroangiopatií patří mezi vzácné stavy s významnou morbiditou a mortalitou. Společným rysem bývá pozdní stanovení diagnózy, což může ovlivnit úspěšnost léčby. Cílem přehledného článku je shrnutí základních diagnostických a léčebných kroků předmětné subpopulace kriticky nemocných.

Klíčová slova: hemofagocytární syndrom, hemofagocytární lymfohistiocytóza, HLH, syndrom z aktivace makrofágů, syndrom z uvolnění cytokinů, difúzní alveolární hemoragie, vaskulitida, trombóza, antifosfolipidový syndrom, katastrofický antifosfolipidový syndrom, trombotická mikroangiopatie, trombotická trombocytopenická purpura, hemolyticko-uremický syndrom, imunosupresivní terapie, etopozid, rituximab, výměnná plazmaferéza, rekombinantní aktivovaný FVII, kaplacizumab, eculizumab, ravulizumab.

Selected severe „haematological“ syndromes in adult intensive care patients

Haemophagocytic syndrome, diffuse alveolar haemorrhage, catastrophic antiphospholipid syndrome and various types of thrombotic microangiopathies are rare conditions with significant morbidity and mortality. A common feature is late diagnosis, which can affect the success of treatment. The aim of this review article is to summarize the basic diagnostic and therapeutic steps of the present subpopulation of critically ill patients.

Key words: hemophagocytic syndrome, hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH, macrophage activation syndrome, cytokine storm syndrome, diffuse alveolar haemorrhage, vasculitis, thrombosis, antiphospholipid syndrome, catastrophic antiphospholipid syndrome, thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura, haemolytic-uremic syndrome, immunosuppressive therapy, etoposide, rituximab, plasma exchange, recombinant factor VIIa, caplacizumab, eculizumab, ravulizumab.

Úvod

Hemofagocytární syndrom, difúzní alveolární hemoragie, katastrofický antifosfolipidový syndrom a různé typy trombotických mikroangiopatií patří mezi vzácné stavy s významnou morbiditou a mortalitou. Protože se

vyskytují vzácně, často unikají pozornosti lékařů a bývají diagnostikovány pozdě. Navíc zpravidla chybí data o léčbě z randomizovaných klinických studií. Publikované zkušenosti obvykle pocházejí z jednotlivých kazuistických sdělení nebo z malých souborů pacientů, jen výjimečně z klinických

registru. Cílem přehledu je shrnout základní pravidla včasné diagnostiky a iniciační léčby pacientů s těmito chorobami.

Hemofagocytární syndrom

Stručný popis případu: 63letý polymorbidní muž s prohlubující s trombocytopenií ($71 \times 10^9/L$) a leukopenií ($1,7 \times 10^9/L$) zjištěnou přibližně dva měsíce před plánovanou implantací mechanické náhrady aortální chlopně. Po operaci došlo k rozvoji sepse komplikované těžkým krvácením díky trombocytopenii a antikoagulaci warfarinem. Laboratorně dominovala leukopenie ($0,16 \times 10^9/L$), trombocytopenie ($14 \times 10^9/L$), anémie (koncentrace hemoglobinu po masivní substituci 98 g/L), hyperferitinemie (4116,8 ug/L), elevace aktivity transamináz a laktátdehydrogenázy (LDH 5,07 ukat/L), hyperbilirubinemie (29,4 umol/L) a zvýšení koncentrace CRP (77 mg/L). Na CT byla popsána splenomegalie. Pacient byl zajištěn empiricky antibiotiky (mikrobiologicky jen PCR pozitivita viru Epstein-Barrové (EBV) a pro riziko krvácení kontinuální aplikací profylaktické dávky LMWH.

Vzhledem k anamnéze užívání mesalazinu pro Crohnovu nemoc byl zvažován polékový útlum krvetvorby. Postupně byly vyloučeny heparinem indukovaná trombocytopenie, trombotická mikroangiopatie, paroxysmální noční hemoglobinurie, systémová autoimunitní onemocnění. V aspirátu kostní dřeně byla těžká hypocelularita bez zmnožení blastů, mírné dysplastické změny, četnější histiocyty, ojediněle fagocytóza normoblastů a cytogeneticky delece genu ETV6. Diferenciálně diagnosticky byla proto nově zvažována hemo-

fagocytóza, hypoplastická forma myelodysplastického syndromu a aplastická anémie.

V dalším průběhu se rozvinula hypofibrinogenemie (1,1 g/L), zvýraznila hyperferitinemie (14357,1 ug/L), prokázali jsme hypertriacylglycerolemii (3,97 mmol/L) a trval febrilní stav. Teprve výsledek druhého čtení histologie z trepanobiopsie potvrdil přítomnost makrofágů s fagocytovanými krevními elementy a zásadně přispěl k závěru hemofagocytární lymfohistiocytóza (dohromady naplněno 6 z 8 kritérií HLH-24, resp. HScore 249 bodů). Léčba dexametazonem a etopozidem podle protokolu HLH-94 měla jen dílčí a přechodný účinek bez úpravy cytopenie. Přidaly se nové infekční komplikace a difúzní hemoragická kolitida refrakterní na i.v. imunoglobuliny a podpůrnou péči. K úpravě nedošlo ani po léčbě alemtuzumabem a pacient zemřel pod obrazem multiorgánového selhání.

Hemofagocytární syndrom (hemofagocytární lymfohistiocytóza, HLH) je vzácné onemocnění s významným uvolněním cytokinů, aktivací makrofágů, cytotoxických T lymfocytů a NK buněk vedoucí k multiorgánovému selhání (MODS) a smrti (1, 2). Mortalita dospělých pacientů se pohybuje v rozmezí od 26,4 do 74,8 % (1).

HLH se dělí na primární a sekundární. Primární HLH se nejčastěji objevuje u dětí s genetickou predispozicí, sekundární u dospělých v souvislosti s infekcí, malignitami a autoimunitními nemocemi. V patogenezi HLH dospělých pacientů hraje významnější roli neadekvátní odpověď na spouštěcí faktory spíše než vrozená vloha. Spouštěče HLH je nutné aktivně vyhledávat, protože nepoznané a neléčené mohou udržovat aktivitu nebo rekurenci HLH (viz Tab. 1) (2).

Tab. 1. Příčiny primární a sekundární HLH (volně podle La Rosée P et al. Blood 2019)

Primární/familiární HLH – geneticky podmíněná	
Porucha cytolytických mechanismů cytotoxických T lymfocytů a/nebo NK buněk	
Porucha regulace inflamazomu	
Sekundární HLH	
HLH při infekcích	Virové infekce: EBV 43 %, CMV 9 %, dále HIV, Dengue, chřipka, HSV, VZS, parvovirus B19, hepatitidy Bakteriální infekce: nejčastěji <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (vysoká mortalita), dále rickettsie, brucella, coxiela, ehrlichia Houby a paraziti: zpravidla u imunokompromitovaných pacientů, nejčastěji histoplazma, candida a cryptococcus, z parazitů leishmanie a plasmodia
HLH asociovaná s nádory	T a NK/T lymfomy (35 %), B lymfomy (32 %), leukemie (6 %), Hodgkinův lymfom (6 %), jiné hematologické malignity (14 %), solidní nádory (3 %), jiné blíže nespecifikované malignity (3 %) Průkaz lymfomu může být ovlivněn aktivní atakou HLH – doporučuje se provést PET/CT, event. opakované biopsie a konzultace zkušeného patologa
HLH asociované se systémovými zánětlivými a autoimunitními nemocemi – MAS-HLH	Nejčastěji SLE (prevalence 4 %) a Stillova nemoc (12 %)
Polékové HLH	Immune check point inhibitory (nivolumab, pembrolizumab, ipilizumab), pravděpodobně prostřednictvím zvýhodnění diferenciace Tregs a indukce T tolerance podporou dráhy indoleamine-pyrrol 2,3 dioxygenázy
Imunitně podmíněné HLH	
HLH asociovaná s transplantací krvetvorných buněk nebo orgánů	Zvláště transplantace krvetvorných buněk (spíše než umbilikálních buněk a autologní nebo alogenní transplantace) U transplantací ledvin nebo jater zpravidla ve spojení s oportunními infekcemi (herpetickými, TBC, toxoplazma, bartonela, <i>Pneumocystis jirovecii</i>) a potrasplantačními lymfoproliferacemi
HLH asociovaná s graviditou	HLH asociované s graviditou se manifestace většinou před porodem (88 %), menší část po porodu (12 %) – mortalita je 16 % (50 % u ostatních dospělých HLH) – diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit těžkou preeklampsii, HELLP syndrom, postpartální atypický hemolyticko-uremický syndrom a akutní steatózu jater v graviditě
HLH NOS (jinak nespecifikovaná)	Pacienti s HLH bez genetické mutace nebo s mutací nejasného významu, familiární HLH může být spouštěná infekcemi, proto HLH při infekci má být také označována také jako HLH NOS
Idiopatická HLH	Případy HLH u dospělých pacientů bez zřejmého spouštěče

NK – natural killers, EBV – Epstein-Barr Virus, CMV – cytomegalovirus, HIV – Human Immunodeficiency Virus, HSV – herpes simplex virus, VZS – varicela zoster virus, PET/CT – Positron Emission Tomography/Computerized Tomography, HELLP – Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets, NOS – not otherwise specified

U řady dospělých pacientů se HLH manifestuje triádou horečka + bicytopenie s krvácivými projevy + splenomegalie. Kromě toho mohou HLH pacienti mít kožní exantém, bolesti kloubů, hepatomegalii a lymfadenopatii, v rozvinutém stavu otoky, dušnost, průjem, obraz napodobující sepsi (2). V diagnostice se využívají kritéria HLH-2004 (viz Tab. 2) (2) nebo tzv. HScore (HLH-probability calculator dostupný na <https://www.mdcalc.com/hscore-reactive-hemophagocytic-syndrome> – viz Tab. 2). Ve srovnání s HLH-2004 má HScore u dospělých HLH pacientů vyšší sensitivitu (100 %, resp. 90 %) a specifitu (80 %, resp. 79 %) (3).

Na rozdíl od dětských pacientů není u dospělých všeobecně vyžadováno funkční vyšetření cytotoxicity lymfocytů nebo molekulárně genetické vyšetření. Tyto testy se doporučuje provádět u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou HLH, s albinismem, s relabujícím onemocněním, u mladých mužů s lymfoproliferací asociovanou s infekcí EBV a v případech bez jasného spouštěče (2).

V terapii dospělých pacientů s HLH je doporučován tzv. protokol HLH-94 s event. intratekální aplikací etopozidu (trvá-li neurologická symptomatologie nebo patologický nálezy v mozkomíšním moku) nebo alogenní transplantací krvetvorných buněk (AlloTx – primární nebo relabující HLH, HLH u vybraných hematologických malignit). Vzhledem k heterogenitě HLH u dospělých pacientů je doporučováno vést léčbu individuálně a zohlednit charakter základního onemocnění (infekce, nádory, autoimunitní nemoci...) – viz tabulka 3 (2).

Zásadní informace pro klinickou praxi: **Nevysvětlená cytopenie v jedné nebo více řadách u pacienta s projevy systémové zánětlivé odpovědi, splenomegalii, hyperferitinemií, hypofibrinogenémií nereagující na antibiotickou léčbu a progredující do MODS má vést k podezření na HLH.**

Difúzní alveolární hemoragie

Difúzní alveolární hemoragie (DAH) je vzácný život ohrožující klinický syndrom manifestovaný difúzním krvácením z acinární části plic, nově vzniklými plicními infiltráty na rentgenovém snímku plic a anemií (4).

Mortalita hospitalizovaných pacientů kolísá mezi 20 a 50 %, je zvýšena u pacientů s hemoragickým šokem, vysokou aktivitou LDH, akutní poruchou funkce ledvin, ve skupině imunitně podmíněných DAH a je-li diagnostikována pozdě (5). I po zvládnutí akutní fáze zůstává úmrtnost vysoká (kolem 16 %).

DAH syndromy se dělí do čtyř skupin: 1) imunitně podmíněná DAH, 2) DAH při městnavém srdečním selhání, 3) heterogenní skupina DAH různého původu a 4) idiopatická DAH – viz tabulka 4 (6).

Hlavní patologické nálezy u DAH jsou protilátkami zprostředkovaná plicní kapilaritida, difúzní alveolární poškození a alveolární krvácení – viz tabulka 5 (7, 8).

Vedle klasické triády provází DAH nespecifické projevy jako kašel, dušnost a horečka. Asi u 30–40 % nemocných se hemoptýza objevovat nemusí (9). Pacienti s imunitně podmíněnou DAH mívají častěji postižení kůže, kostí, kloubů, oblasti nosu a hrtanu a/nebo ledvin (9). DAH různého původu a DAH u systémového lupus erythematoses (SLE) se rozvíjí prudce, u ostatních imunitně podmíněných DAH je rozvoj obvykle subakutní (9). S prudkým rozvojem souvisí méně častý nálezy siderofágů při bronchoalveolární laváži (BAL) (8). Naproti tomu pacienti s idiopatickou DAH mívají BAL na siderofágy bohatou, což může být důsledek chronického onemocnění.

Diferenciální diagnostika DAH je široká – viz tabulka 4. Pro potvrzení diagnózy DAH a vyloučení jiné příčiny krvácení je rozhodující vyšetření BAL provedené během prvních 48 hodin (7). Podíl siderofágů v BAL ≥

Tab. 2. Diagnostická kritéria HLH-2004 a HScore

Diagnostická kritéria HLH-2004	HScore	
1. Molekulárně-genetická diagnóza v souladu s HLH	Sledovaný parametr	Body
2. Diagnostická kritéria HLH (5 z 8 níže uvedených) ■ Horečka ■ Splenomegalie ■ Cytopenie postihující ≥ 2 ze 3 linií periferní krve ■ Hemoglobin < 90 g/L ■ Počet destiček < $10 \times 10^9/L$ ■ Počet neutrofilů < $1,0 \times 10^9/L$ ■ Hypertriglyceridemie a/nebo hypofibrinogenemie ■ Triglyceridy nalačno ≥ 3,0 mmol/L ■ Fibrinogen ≤ 1,5 g/L ■ Hemofagocytóza v kostní dřeni nebo slezině nebo lymfatických uzlinách ■ Snížená nebo chybějící aktivita NK buněk (podle referenčního rozmezí lokální laboratoře) ■ Feritin ≥ 500 µg/L ■ sCD25 (tj. solubilní IL-2 receptor) ≥ 2400 U/mL	Známý imunodeficit *	0 (ne) nebo 18 (ano)
	Teplota (°C)	0 (< 38,4) nebo 33 (38,4–39,4) nebo 49 (> 39,4)
	Organomegalie	0 (ne) nebo 23 (hepatomegalie nebo splenomegalie) nebo 38 (současné hepatomegalie i splenomegalie)
	Počet cytopenií †	0 (1 linie) nebo 24 (2 linie) nebo 34 (3 linie)
	Feritin (ug/L)	0 (< 2000) nebo 35 (2000–6000) nebo 50 (> 6000)
	Triglyceridy (mmol/L)	0 (< 1,5) nebo 44 (1,5–4) nebo 64 (> 4)
	Fibrinogen (g/L)	0 (> 2,5) nebo 30 (≤ 2,5)
	Aspartátaminotransferáza (ukat/L)	0 (< 0,51) nebo 19 (≥ 0,51)
	Hemofagocytóza v kostní dřeni	0 (ne) nebo 35 (ano)
Pro diagnózu HL je třeba naplnění kritérií 1 nebo 2. Izolované zvýšení koncentrace D-dimerů beze změn protrombinového času, aktivovaného parciálního tromboplastinového času a fibrinogenu umožní odlišení od septického šoku.	viz https://www.mdcalc.com/hscore-reactive-hemophagocytic-syndrome * HIV nebo dlouhodobá imunosupresivní terapie (glukokortikoidy, cyklosporin A, azathioprin...) † definováno jako hemoglobin pod 9,2 g/L a/nebo počet leukocytů ≤ $5 \times 10^9/L$ a/nebo počet destiček ≤ $110 \times 10^9/L$	

Nálezy podporující diagnózu HLH: pleocytóza (mononukleární) a/nebo zvýšení bílkoviny v likvoru, histologický obraz chronické hepatitidy, resp. cerebrální projevy, lymfadenomegalie, žloutenka a/nebo elevace aktivity transamináz, laktátdehydrogenázy, otoky, kožní exantém, hypoproteinemie, hyponatremie, zvýšení poměru VLDL/HDL.

Morfologický průkaz hemofagocytózy je nespecifický, lze jej najít u dalších kriticky nemocných pacientů bez HLH a pomůže jen v případech se silným klinickým podezřením. Nicméně závěr HLH bez morfologického nálezu hemofagocytózy je třeba dělat opatrně a event. odběr materiálu opakovat. Prevalence morfologického nálezu hemofagocytózy v aspirátu kostní dřeni osciluje mezi 25 a 100 %

Tab. 3. Algoritmus léčby HLH u dospělých pacientů (volně podle La Rosée P et al. Blood 2019)

Prokázaná nebo možná HLH u dospělých pacientů										
Klinicky stabilní pacient: nutno identifikovat a léčit spouštěče HLH → Přechodný HLH odpovídající na léčbu základního onemocnění Progresivně se zhoršující / nestabilní pacient: CS +/- IVIG →										
Primární HLH	Sekundární HLH									
Často těžký průběh Na zvažení v případech: pozitivní RA albinismu izolované CNS postižení mladý muž EBV+ ↓ HLH-94 individuální úprava ↓ Jasná genetická příčina Pozitivní RA Refrakterní onemocnění Rekurentní onemocnění ↓	↓			↓		↓	↓	↓	Obecné hodnocení ↓ Optimalizace podpůrné léčby ↓ Cave sekundární infekce ↓ Opakované zvažování nepoznaného spouštěče (lymfom...) ↓ Ukončení imunosuprese? ↓	
	HLH spojená s infekcí			HLH u nádoru		MAS-HLH	Poléková HLH**	Ostatní		
	↓ EBV nebo jiné viry	↓ Leishmanie	↓ CS +/- IVIG Podle základního onemocnění	↓ Během léčby	↓ Provokované nádorem	↓ HD methyl-prednisolon Cyklosporin A αIL-1R (anakinra) Podle základního onemocnění ↓ Nedostatečná odpověď CNS postižení ↓ Etopozid	↓ αIL-1R (tocilizumab) CS Podle základního onemocnění ↓ Nedostatečná odpověď po 48 hodinách ↓ Zvážit etopozid	↓ CS +/- IVIG Etopozid Podle základního onemocnění ↓		
										↓ CS +/- IVIG virostatika +/- HLH 94 (rituximab)* ↓
	Záchranná léčba R/R HLH									
	Alemtuzumab / DEP / ruxolitinib / emapalumab /CHOP-like + etopozid Výměnná plazmaferéza / absorpce cytokinů									
	Splenektomie u pacientů se splenomnegalií									
	↓									
	AlloTx									

Legenda: Off-label indikace rituximabu – ** bispecifické monoklonální protilátky (BiTE), T lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CART), checkpoint inhibitory... – CS kortikosteroidy – IVIG i.v. imunoglobuliny – LipAmphB liposomal amphotericin B – CNS centrální nervová soustava – DEP doxorubicin, etopozid, methylprednisolon – CHOP cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison

Tab. 4. Etiologie a diagnostika DAH

Imunitně podmíněná DAH	ANCA vaskulitidy – mikroskopická polyangiitida, Wegenerova granulomatóza, Churgův-Straussův syndrom... Goodpastureův syndrom (IgG protilátky proti bazální membráně glomerulů a alveolárních kapilár) Systémová onemocnění pojiva – systémový lupus erythematosus, revmatoidní artritida, smíšené onemocnění pojiva, Behcetova nemoc... Antifosfolipidový syndrom Henoch-Schönleinova purpura IgA nefropatie Kryoglobulinemie Komplementopatie (urtikariální anti-C1q vaskulitida) Polékové vaskulitidy Rejekce štěpu po transplantaci plic	Průkaz ANCA snižuje potřebu biopsie plic/ledvin, přestože histologie potvrdí diagnózu, biopsie ledvin je indikována při prohlubování selhání a hematurii/proteinurii, biopsie plic při nejasné diagnóze není-li možné potvrdit diagnózu snáze Průkaz anti-GBM nebo průkaz lineárních deposit imunoglobulinu v glomerulech ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-histony, RF Lupus antikoagulans, ACLA, anti-B2GPI Depozita IgA v kapilárách a venulách, leukocytoklastická vaskulitida v biopsii kůže Výhradní nebo převládající difúzní depozita IgA v mesangiu glomerulů Průkaz kryoglobulinu, zpravidla typu II nebo III dle Brouetovy klasifikace Histologický průkaz leukocytoklastické vaskulitidy v kapilárách a venulách kůže u pacienta s dlouhotrvající kopřivkou špatně reagující na antihistaminika
DAH při městnavém srdečním selhání	Systolická dysfunkce levé srdeční komory Diastolická dysfunkce levé srdeční komory Chlopenní vady (mitrální stenóza, aortální stenóza...) Myxom	46 až 85 % všech neimunních příčin – klinický a rentgenologický obraz DAH + průkaz zvýšení tlaku v levé síni (ECHO...)

Tab. 4. Etiologie a diagnostika DAH – pokračování

DAH různého původu	<p>Infekce – <i>Staphylococcus aureus</i> včetně meticilin rezistentních forem a forem produkujících Pantonův-Valentinův leukocidin, leptospiróza, anaerobní bakterie, <i>Dirofilaria immitis</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Aspergillus spp.</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, legionella, cytomegalovirus, herpesviry, chřipka typu A, dengue, malárie...)</p> <p>Barotrauma</p> <p>Krvácivé choroby – trombocytopenie, antikoagulační nebo protidestičková léčba...</p> <p>Nádorová onemocnění</p> <p>Idiopatická plicní hemosideróza</p> <p>Toxická poškození (ozařování, cytostatika, kanabis...)</p> <p>Transplantace krvetvorných buněk (HSCT)</p> <p>Syndrom akutní dechové tísně (ARDS)</p> <p>Polékové DAH (amiodaron, fenytoin, klomifen citrát...)</p> <p>Tuková embolie</p>	DAH se objevuje většinou časně po celkové anestezii Průkaz siderofágů v alveolech bez jiných známek vaskulitidy nebo depozit imunokomplexů
Idiopatická DAH	DAH bez průkazu výše uvedených onemocnění a patologických stavů	

Legenda: ANCA – anti-neutrophil cytoplasmic antibody, IgG – imunoglobulin G, anti-GBM – protilátky proti basální membráně glomerulů, ANA – antinukleární protilátky, anti-dsDNA – protilátky proti dvouvláknové deoxyribonukleové kyselině, anti-Sm – protilátky proti Sm (Smith) antigenu, RF – revmatoidní faktor, ACLA – antikardiolipinové protilátky, anti-B2GPI – protilátky proti B2 glykoproteinu I, anti-C1q – protilátky proti složce komplementu 1q, ECHO – echokardiografie

Tab. 5. Hlavní patologické nálezy u DAH

Protilátkami zprostředkovaná plicní kapilaritida	
Neutrofilní infiltrace perivaskulárního intersticia kapilár, endoteliální edém a poškození, resp. fibrinoidní nekróza Průměrně 24–48 hodin po prvotním postižení cév se v okolí akumuluji siderofágy	Objevuje se u systémových vaskulitid, systémových onemocnění pojiva, imunokomplexových chorob, potransplantačních krvácení a imunosupresivní terapie je v těchto případech DAH efektivní
Mírné alveolární krvácení	
Nemusí být spojeno se zánětem nebo destrukcí alveolární mikrocirkulace, ale s únikem erytrocytů do alveolů	Objevuje se u polékových DAH, při systémovém lupus erythematos (SLE), u diseminované intravaskulární koagulace (DIC), DAH kardiálního původu a u infekcí včetně infekční endokarditidy
Difúzní alveolární poškození	
Intersticiální a intra-alveolární edém, kapilární kongesce, mikrotromby, epiteliální nekróza, přítomnost fibrinových exsudátů v alveolárním prostoru a formace hyalinních membrán	Objevuje se u ARDS, po použití cytotoxických léků, ozáření, u SLE a po inhalaci kokainu

20 % je pro DAH diagnostický. Role transbronchiální biopsie je vzhledem k nerovnoměrnému rozložení postižených úseků nejistá, proto je u všech pacientů s DAH nejasného původu doporučováno provedení plicní biopsie (10). Na rentgenovém snímku srdce a plic bývají fokální nebo difúzní bilaterální alveolární opacity nebo konsolidace především bazálně. Rekurentní epizody mohou vést k fibróze s retikulární intersticiální kresbou. U 20–50 % případů akutní DAH může být RTG obraz negativní. Počítačová tomografie (CT) hrudníku ozřejmí detaily a zpřesní diferenciální diagnostiku. Echokardiografie srdce (ECHO) přispěje k vyloučení onemocnění srdce (mitrální stenóza).

Kromě obecných postupů orgánové podpory (podpora oběhu, umělá plicní ventilace apod.) je součástí léčby podání imunosupresiv ke kontrole aktivity základního onemocnění, výměnná plazmaferéza (PEX) k odstranění autoprotilátek a lokální hemostáza rekombinantním aktivovaným FVII (rFVIIa). Je-li DAH projevem systémového onemocnění, může včasné zahájení cílené terapie kortikosteroidy zabránit rozvoji postižení ledvin (5). U pacientů s neimunními typy DAH (kardiální příčiny, infekce) není imunosupresivní terapie indikována (9).

Ke kontrole zánětlivé aktivity jsou indikovány vysoké dávky kortikosteroidů co nejdříve od stanovení diagnózy (10). Methylprednisolon i.v. 500 mg až 2 g/den nebo 30 mg/kg/den po dobu 3–5 dní s postupným vysazováním během čtyřech týdnů. Přes tuto terapii umírá v akutní fázi více než 50 %

nemocných. Nízce dávkovaný methylprednisolon (< 250 mg/den) má signifikantně menší mortalitu v akutní fázi bez vlivu na celkovou úmrtnost.

Výměnná plazmaferéza je užitečná k odstranění autoprotilátek et cetera u vybraných onemocnění – anti-GBM u Goodpastureova syndromu, ANCA u ANCA vaskulitidy a nejrůznějších protilátek u SLE (11). Podle americké společnosti pro aferézu je u ANCA-DAH PEX indikována při hypoxemické respirační insuficienci vyžadující high-flow oxygenaci nebo mechanickou ventilaci (12).

Rituximab je efektivní u DAH provázející autoimunitní onemocnění. U těžké ANCA vaskulitidy je rituximab srovnatelně účinný jako cyklofosamid, nicméně efektivněji snižuje rekurenci, rozvoj terminální renální insuficience nebo alveolární hemoragie (13). Rituximab má lepší dlouhodobý efekt než udržovací azathioprin.

Podmínkou rychlé a funkční hemostázy je úprava trombocytopenie a koagulopatie. K dispozici jsou destičkové transfúzní přípravky, plazma nebo Octaplas LG®, tranexamová kyselina i.v. a/nebo intrapulmonálně i jako aerosol a rFVIIa. Pro dosažení účinné dávky rFVIIa v alveolárním prostoru je nutné udržovat vysokou koncentraci v systémové cirkulaci, což může zvýšit riziko trombotických komplikací (14). Intrapulmonálně aplikovaný rFVIIa je účinný i v menší dávce (50 ug/kg) a nižší frekvenci aplikací (14). Podle publikovaných zkušeností lze použít i.v. aplikace 35–200 ug/kg jednorázově nebo opakovaně v intervalu 2–4 hodin, resp. intrapulmonální aplikace v rámci bronchoskopie s celkovou dávkou

50–90 ug/kg rFVIIa ředěného ve fyziologickém roztoku jednorázově nebo při opakovaném krvácení opakovaně po 24 hodinách (14).

Zásadní informace pro klinickou praxi: **Nevysvětlená hemoptýza s nově vzniklými plicními infiltráty na snímku plic při současném zhoršování klinického stavu má vést k podezření na DAH.**

Katastrofický antifosfolipidový syndrom

Stručný popis případu: 36letý muž po ischemické mozkové příhodě užíval protidestičkovou léčbu acetylsalicylovou kyselinou (ASA) a pro hypertenzi telmisartan. Vyšetřením byl prokázán lupus antikoagulans, vysoký titr antifosfolipidových protilátek (antikardiolipinové protilátky IgG 467 GPL/mL, anti-B2GPI IgG nad 532 U/mL) a trombocytopenie kolem $100 \times 10^9/L$. Pro vysoké riziko byl k ASA přidán warfarin s cílovým rozmezím 2,0–3,0 INR (International Normalized Ratio). Po měsíci léčby se po úderu do hlavy při INR 3,9 rozvinul subdurální hematom s nutnou kraniotomií a evakací hematomu. Týden po operaci došlo ke zhoršení stavu s progresí trombocytopenie $90 \times 10^9/L$, rozvojem poruchy funkce ledvin (koncentrace kreatininu 170 $\mu\text{mol/L}$) a systémové zánětlivé odpovědi (C reaktivní protein 183 mg/L). Laboratorním vyšetřením byla mj. vyloučena heparinem indukovaná trombocytopenie. V následujících dnech se rozvinula mikroangiopatická hemolytická anémie a hepatorenální insuficience (kreatinin 262 $\mu\text{mol/L}$, ALT 7,54 $\mu\text{kat/L}$, AST 5,56 $\mu\text{kat/L}$, GMT 15,5 $\mu\text{kat/L}$). Pro uvažovaný katastrofický antifosfolipidový syndrom (CAPS) byla zahájena série PEX a léčba kombinací prednisonu (1 mg/kg/den) s cyklofosfamidem (50–100 mg/den). Série čtyř aferéz s podáním celkem 100 balení Octaplas LG® byla ukončena po vzestupu počtu destiček na $148 \times 10^9/L$, odeznění hemolýzy, poklesu koncentrace kreatininu na 149 $\mu\text{mol/L}$ a normalizaci aktivity transamináz. V antitrombotické profylaxi bylo pokračováno kombinací ASA a vyšší profylaktické dávky nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Cyklofosfamid byl vysazen pro jaterní toxicitu a postupně byl vysazován prednison. Po ukončení imunosuprese je léčen kombinací ASA 100 mg/den s enoxaparinem 0,4 mL/den. Klinicky i laboratorně je bez známek trombotické mikroangiopatie, hepatopatie a nefropatie, trvá přítomnost antifosfolipidových protilátek (lupus antikoagulans, ACLA IgG 317 GPL/mL, anti-B2GPI IgG nad 499 U/mL). V průběhu léčby CAPS se stal otcem a těší se ze svého syna.

Antifosfolipidový syndrom (APS) je heterogenní autoimunitní onemocnění charakterizované současnou přítomností antifosfolipidových protilátek a žilních nebo tepenných trombotických příhod nebo porodnických komplikací (15). Katastrofický antifosfolipidový syndrom je život ohrožující manifestace APS s prudkým rozvojem trombotického postižení predominantně drobných cév u současně třech a více orgánů nebo tkání během jednoho týdne s možným rozvojem MODS, typicky bez trombóz velkých cév a mortalitou až 50 % (16). Objevuje se u 1 % pacientů s APS a až ve 40 % případů může být jeho první manifestací.

Antifosfolipidové protilátky, obzvláště anti-B2GPI mohou vést k protrombotickému nastavení různými cestami – aktivací endotelu, destiček, monocytů, neutrofilů, systému adhezivních molekul a/nebo prozánětlivých cytokinů, spotřebou oxidu dusného, zásahem do dráhy tkáňového faktoru, fibrinolýzy, aktivací komplementu nebo NETózy. CAPS může být spouštěn infekcí, graviditou, operacemi, malignitami nebo jiným

autoimunitním onemocněním, které mohou vést k poškození endotelu a/nebo CRS a/nebo k syndromu systémové zánětlivé odpovědi.

Kombinace antikoagulační léčby (nízkomolekulární heparin s cílovým rozmezím 0,6–1,0 IU/mL nebo nefrakcionovaný heparin s cílovým anti-Xa 0,3–0,7 IU/mL) s intravenózně podávanými kortikosteroidy (methylprednisolon 500–100 mg/den po dobu 3–5 dní), výměnnou plazmaferézou (start při podezření na CAPS, podle léčebné odpovědi nejméně 5 dní po sobě) a/nebo intravenózně podávanými imunoglobuliny (IVIg – 1 g/kg/den po dobu až třech dnů) je spojována s přežitím 69–78 % pacientů.

Pro pacienty s CAPS při SLE je doporučován cyklofosfamid 750 mg/m² v měsíčních intervalech po dobu aktivity nemoci nebo do neakceptovatelné toxicity. Hydroxychloroquin, sirolimus, rituximab nebo eculizumab jsou indikovány u refrakterní choroby. Návrh terapeutického algoritmu je uveden v tabulce číslo 6 (17).

Zásadní informace pro klinickou praxi: **Nevysvětlený rychlý rozvoj (multi)orgánového selhání, zvláště u pacientů s anamnézou žilních nebo tepenných trombóz a/nebo se známou přítomností antifosfolipidových protilátek má vést k podezření na CAPS.**

Trombotické mikroangiopatie

Stručný popis případu: 39letá těhotná byla přijata na porodnici ve 37. týdnu těhotenství s gestační hypertenzí a známkami intrauterinní restrikce růstu plodu s vysokým poměrem sFIT-1/PIGF 137. Uzavřeno jako gestační hypertenze a těhotenství bylo ukončeno akutním císařským řezem pro hrozící hypoxii plodu a abrupci placenty. Přibližně čtyři hodiny po nekomplikovaném císařském řezu se u pacientky prudce rozvinul syndrom akutní respirační tísně, těžká porucha vědomí, anurická akutní poškození ledvin, trombocytopenie (trombocyty $33 \times 10^9/L$) a mikroangiopatická hemolytická anémie (hemoglobin 79 g/L, LDH 55,27 $\mu\text{kat/L}$, počet schistocytů 0,048 a přímý antiglobulinový test negativní). Po vyloučení plicní embolie byl stav uzavřen jako možná ataka postpartálního hemolyticko-uremického syndromu (CM-HUS). V té době byla aktivita ADAMTS13 34 %, exprese CD46 (membránový kofaktorový protein) na granulocytech byla 13,3 (referenční rozmezí 16,5–22,6 MFI) a C3 složka komplementu 0,62 g/L (referenční rozmezí 0,90–1,80 g/L). Pro těžkou hemodynamickou nestabilitu byla místo série výměnných plazmaferéz bezprostředně zahájena léčba eculizumabem a komplexní podpůrná péče včetně kontinuální hemodialýzy. I přesto se u pacientky rozvinulo terminální renální selhání. Celková délka pobytu na jednotce intenzivní léčby trvala 26 dní, celková hospitalizace 55 dní. Dvacet dva měsíců po porodu pacientka podstoupila úspěšnou transplantaci ledviny. Genetické testování odhalilo „pouze“ takzvané modifikátory, které sice zvyšují penetraci a/nebo závažnost CM-HUS, ale samostatně bez jiné patogenní mutace nebo silného provokačního momentu nemusí vyústit v CM-HUS. Žádná patogenní varianta genů C3, CD46, CFB, CFH, CFHR5, CFI, THBD, VTN and / or DGKE prokázána nebyla. Opakovaným testováním byl vyloučen antifosfolipidový syndrom.

Trombotické mikroangiopatie (TMA) jsou vzácné patologické stavy s vysokým rizikem závažného průběhu a smrti. Hlavním patogenetickým mechanismem orgánového selhání je porucha mikrocirkulace, mikroangiopatická hemolytická anémie a trombocytopenie.

Tab. 6. Návrh terapeutického algoritmu (volně podle Mesa CJ et al. Clin Rheumatol 2020)

CAPS		
↓		
Léčba přidružených onemocnění (např. infekce)		
↓	↓	
Možný nebo prokázaný SLE	Akutní terapie	
Přidat cyklofosfamid	Antikoagulace hepariny – LMWH (nebo UFH) Methylprednisolon 500–100 mg/den po dobu 3–5 dní Výměnná plazmaferéza bezodkladně při podezření na CAPS Na zvážení je IVIG	
<i>Legenda:</i> LMWH terapeutické rozmezí 0,6–1,0 IU/ mL nebo UFH s léčebným rozmezím anti-Xa 0,3–0,7 IU/mL * přerušení antikoagulační léčby je spojeno rizikem nových trombóz zvláště trvá-li přítomnost APA (především triple / double pozitivita, lupus antikoagulans, perzistující vysoký titr ACLA/anti-B2GPI) a častěji u mužů ** léčba acetylsalicylovou kyselinou a/ nebo vymizení APA je spojeno s nízkým rizikem relapsu	↓	↓
	Propuštění z nemocnice	Bez léčebné odpovědi
	Prednison 1 mg/kg s postupným vysazováním během 6 týdnů Warfarin nebo LMWH Přidat hydroxychloroquin	Rituximab nebo eculizumab
	↓	
	Šest měsíců od diagnózy	
	Po stabilizaci stavu u pacientů s vymizením APA lze zvážit ukončení antikoagulace * a pokračovat protidestičkovou terapií s acetylsalicylovou kyselinou **	V případě rekurence pokračování v antikoagulační léčbě

Za normálních okolností destičky, leukocyty i erytrocyty nerušeně cirkulují v neporušené cévě spolu s plazmatickým von Willebrandovým faktorem (vWF) uvolňovaným z endotelových buněk. ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) štěpí ULM-vWF na menší a méně trombogenní části. Pokud ADAMTS13 chybí nebo je-li díky excesivnímu uvolňování multimerů vWF (ULM-vWF) překročena jeho kapacita štěpit ULM-vWF, mohou se v prostředí zvýšeného stříhového napětí multimery vWF navazovat na endotel arteriol a kapilár v podobě dlouhých vláken, která účinně vážou destičky. Výsledkem je vaskulární mikrotrombotický syndrom manifestovaný neimunní mikroangiopatickou hemolytickou anémií (MAHA), konsumpční trombocytopenií a ischemickým poškozením tkání a orgánů, tzn. TMA (18).

Nejcitovanější formy TMA jsou trombotická trombocytopenická purpura (TTP) a hemolyticko-uremický syndrom (HUS). Všechny typy TMA spojuje vysoké riziko smrti zejména při pozdní nebo neadekvátní léčbě (19). Mortalita neléčené TTP je 90% a k polovině úmrtí dochází během prvních 24 hodin. Včasná PEX snižuje mortalitu na 10 až 20 % (20). U CM-HUS vede PEX ke kompletní odpovědi jen v 50 % případů, nicméně pomůže zvládnout fulminantní průběh, minimalizovat poškození orgánů a snížit rekurenci (21).

Vedle TTP a HUS existuje řada sekundárních TMA provázejících infekční, nádorová nebo autoimunitní onemocnění, transplantace krvetvorných buněk nebo orgánů, těhotenství a postpartální období nebo jsou nežádoucím účinkem léků – přehled dominantních patofyziologických dějů je v tabulce 7.

Diagnostický závěr TMA představuje průkaz MAHA s rozvinutou nebo rozvíjející se trombocytopenií u pacienta s dynamicky se měnícím klinickým a laboratorním obrazem postižení nejméně jednoho orgánového systému. Diagnostický algoritmus je jednoduchý a realizovatelný kdekoli a kdykoli během 3–6 hodin – viz tabulka 8 (22–25). V krevním obraze nacházíme trombocytopenii, anémii a známky hemolýzy. Biochemické testy upozorní na postižení ledvin nebo jater. Základní

koagulační testy mohou být v úvodu v referenčním rozmezí, později se může rozvíjet obraz diseminované intravaskulární koagulopatie. V uvedených případech je třeba vždy indikovat stanovení aktivity LDH, vyšetření počtu schistocytů a přímý antiglobulinový test (PAT). Velmi výrazně zvýšená aktivita LDH je projevem hemolýzy a ischemického poškození tkání a orgánů. Zvýšení počtu schistocytů nad 1 % je typická pro MAHA u TTP. Počet schistocytů může ale být u různých typů TMA v různých fázích nemoci různý. Negativní PAT je důkazem neimunní podstaty hemolýzy (22, 26, 27).

Vysoká mortalita a morbidita neléčené TMA znamená, že je nezbytné zahájit adekvátní léčbu bezprostředně po průkazu TMA, ideálně během prvních 4–8 hodin od prvního kontaktu s pacientem kombinací kortikoterapie a PEX. Není-li to v daném zařízení možné, je nezbytný transport na pracoviště, kde PEX provádět lze. Před zahájením PEX (event. před podáním plazmy) je třeba nabrat krev k vyšetření aktivity ADAMTS13, specifických anti-ADAMTS13 a k archivaci materiálu pro detailnější vyšetření, která by mohla být zavedenou léčbou zkeslená. Přehled pravidel léčby vybraných typů TMA viz tabulka 7.

Zásadní informace pro klinickou praxi: Prudký rozvoj trombotického a hemolytického anémie u pacienta s rozvíjející se poruchou orgánových funkcí (především mozek a ledviny) má vést k podezření na TMA.

Závěry

Hemofagocytární syndrom, difúzní alveolární hemoragie, katastrofický antifosfolipidový syndrom a skupina trombotických mikroangiopatií patří mezi vzácné stavy s významnou morbiditou a mortalitou. Na možnou přítomnost některého z uvedených onemocnění je nutno myslet vždy při výskytu jednoho nebo více nejčastějších klinických či laboratorních příznaků (syndrom dechové tísně, akutní selhání ledvin, splenomegalie, hemoptýza, cytopenie), které nelze vysvětlit jinou, v aktuálním klinickém kontextu více pravděpodobnou příčinou. Klíčovou podmínkou klinického úspěš-

chu je včasná diagnostika a včasné zahájení léčby, přestože názory na optimální léčebný postup nejsou vždy jednotné ani v odborné literatuře. Konziliární role hematologa je pro stanovení přesného

diagnosticko-léčebného postupu na nehematologických pracovištích intenzivní péče zásadní.

Kompletní seznam odkazů na literaturu je dostupný u prvního autora

Tab. 7. Přehled hlavních patofyziologických rysů, diagnostických kritérií a pravidel léčby vybraných typů TMA

Patofyziologie	Diagnostika	Terapie
Trombotická trombocytopenická purpura		
Získaný nebo vrozený (autozomálně recesivně podmíněný) deficit ADAMTS13 ULM-vWF nemohou být štěpeny na menší části a velmi aktivně vážou destičky i leukocyty	Pravděpodobnost významného deficitu ADAMTS13 (pod 10 %) je při PLASMIC skóre 6–7 bodů a French skóre 2 body	Akutní ataka iTTP: včasné zahájení terapie kombinací PEX + kortikosteroidy + kaplacizumab +/- rituximab Kaplacizumab zrychluje uvolnění mikrocirkulace a snižuje riziko orgánového poškození – v případech s vysokým PLASMIC nebo French skóre je na zvážení bezprostřední zahájení léčby caplacizumabem (bude-li výsledek ADAMTS13 dostupný do 72 hodin) Přidání rituximabu zvyšuje pravděpodobnost rychlé eradikace anti-ADAMTS13
Výsledkem jsou agregáty ULM-vWF s destičkami, které uzavírají mikrocirkulaci a vedou k MAHA, trombocytopenii a ischemickému poškození tkání a orgánů	Potvrzení iTTP je aktivita ADAMTS13 pod 10 % + průkaz anti-ADAMTS13 ze vzorku krve odebrané před zahájením léčby	
Nejvýrazněji je postižena cirkulace mozku a ledvin	Pro cTTP je diagnostický pokles aktivity ADAMTS13 bez anti-ADAMTS13 s pozitivní RA – první manifestace v dětství nebo v graviditě	cTTP: zpravidla stačí opakované infuze plazmy, ke snížení výskytu alergických reakcí nejlépe solvent detergent treated plasma
Kompletementem mediovaný hemolyticko-uremický syndrom		
Příčinou CM-HUS je poškození endotelu dysregulací komplementu u pacientů s mutacemi genů CFH, MCP, CFI, CFB, C3 nebo z anti-CFH Patogenní mutaci lze prokázat u asi 60 % a anti-CFH u 5–10 % pacientů Etiologie bývá multifaktoriální = heterogenita klinického a laboratorního obrazu i prognózy Překrývání příčin lze identifikovat u 86 % HUS asociovaných s graviditou	Pro CM-HUS neexistuje specifický test – nutné je při akutní atace TMA vyloučit TTP, IA-HUS, resp. sekundární typy TMA	PEX na 5–7 dní umožní zvládnout fulminantní průběh nemoci a snížit riziko poškození tkání a orgánů (účinnost ovlivňuje typ přítomné mutace Včasné zahájení léčby eculizumabem vede k lepším léčebným výsledkům včetně úpravy poškození ledvin Terapie ravulizumabem poskytuje efektivní odpověď i při podávání v intervalu 8 týdnů U pacientů s vysokým titrem anti-CFH protilátek je na zvážení přidání imunosupresivní terapie Přerušení léčby je možné po 6 až 12 měsících léčby po alespoň 3 měsíce trvající normalizaci renálních funkcí nebo stabilizaci chronického renálního onemocnění, při relapsu je indikován včasný restart léčby
Hemolyticko-uremický syndrom asociovaný s infekcí		
V případě STEC-HUS je příčinou je přímé poškození endotelu Shiga toxinem s uvolňováním ULM-vWF, adhezi a aktivací destiček a rozvojem TMA – postiženy jsou především endotelové buňky střeva, glomerulů a mozku – Shiga toxin může aktivovat i komplement, snižovat expresi CD59 na epitelu renálních tubulů a inhibovat CFH	Bolesti břicha s krvavými průjmy a obraz TMA s postižením ledvin 5. až 7., resp. 10. den po prvních projevech infekce – u 30 % pacientů neurologické projevy a terminální renální selhání s mortalitou 1–5 % Příčinou je typicky Shiga toxin produkující <i>Escherichia coli</i> O157:H7 (STEC-HUS), mohou se ale uplatnit další subtypy <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> a <i>Campylobacter</i> Kultivační vyšetření stolice: STEC kultivace (MacConkey na <i>E. coli</i> O157:H7 resp. O26, O111, O103, O145, event. O104:H4)	Léčba STEC-HUS je symptomatická, série TPEX je na zvážení u pacientů s těžkými neurologickými projevy pro vysokou mortalitu v této skupině pacientů PEX může zajistit rychlejší úpravu stavu, nicméně žádná jiná práce nepotvrdila, že by kortikoterapie, PEX samostatně nebo s eculizumabem měla lepší efekt než komplexní podpůrná péče
Příčinou SPA-HUS (HUS při infekci <i>Streptococcus pneumoniae</i>) je přímé poškození endotelu, hemolýza erytrocytů a destrukce destiček navozená aktivací komplementu – bakteriální neuraminidáza umožní odkrytí Thomsen-Friedenreichova antigenu, vazbu protilátek, aglutinaci erytrocytů a nekontrolovanou aktivaci komplementu	SPA-HUS je typicky onemocnění dětí s pneumonií do dvou let věku s mortalitou až 50 % – u dospělých mohou být těžké poruchy mikrocirkulace dolních končetin – průkaz pneumokokového antigenu v moči +/- PCR průkaz pneumokoka v krvi nebo mozkomíšním moku	Léčebnou strategií je komplexní podpůrná péče a snaha vyhnout se aplikaci plazmy (zdroj anti-TF IgM) – jsou-li indikovány, mají být podávány promyté transfuzní přípravky – indikace PEX je nejistá

Tab. 7. Přehled hlavních patofyziologických rysů, diagnostických kritérií a pravidel léčby vybraných typů TMA – pokračování

Trombotické mikroangiopatie v graviditě		
<p>TMA spouštěné graviditou (TTP, CM-HUS)</p> <p>TMA specifické pro graviditu – PE a HELLP syndrom</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Příčinou PE je aberantní placentace a angiogeneze s ischemií placenty, s uvolňováním bioaktivních mediátorů aktivujících a poškozujících mateřský endotel s následným rozvojem TMA ■ Příčinou HELLP syndromu není úplně jasná, nepochybně multifaktoriální a koresponduje s patogenezí PE <p>PTMS: refrakterní HELLP syndrom refrakterní k terapii kortikosteroidy s nebo bez současného poškození ledvin – netypicky načasovaná TTP – postpartální CM-HUS – APS – jiné mikroangiopatie</p>	<p>TTP obvykle v průběhu gravidity</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ podezření potvrdí ADAMTS13 pod 10 % <p>PE definuje de novo vzniklá hypertenze a proteinurie ve druhé polovině gravidity – riziko predikuje zvýšený poměr sFIT1/PIGF</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ pravděpodobnost rozvoje časné PE: nízká pod 38, vysoká 38–85, velmi vysoká nad 85 <p>HELLP syndrom definuje MAHA, zvýšená aktivita transamináz a trombocytopenie zpravidla u žen s preeklampií po 20. gestačním týdnu, resp. do 48–72 hodin po porodu – klinicky se projevuje bolestí v epigastriu nebo pod pravým obloukem, nauzeou, zvracením, bolestmi hlavy, poruchami vidění...</p> <p>Progrese nebo nový rozvoj klinické a laboratorní symptomatologie TMA 48–72 hodin po porodu s rozvojem multiorgánového selhání</p>	<p>Akutní ataky iTTP: včasný start série PEX v kombinaci s kortikosteroidy – u žen s ADAMTS13 pod 10 až 30 % bez jiných známek TMA zvážit PEX s kortikosteroidy (nebo azathioprinem) profylakticky – těhotné s cTTP: infuze plazmy (interval 1–2 týdny) nebo pravidelné PEX – indukce porodu obvykle po dosažení 36. nebo 37. gestačního týdne</p> <p>V prevenci PE se u žen se zvýšeným rizikem doporučuje podávání acetylsalicylové kyseliny v denní dávce 150 mg do ukončení 36. gestačního týdne</p> <p>Hodnoty sFIT1/PIGF nad 655 do 34., resp. nad 201 po 34. gestačním týdnu indikují ukončení gravidity do 48 hodin</p> <p>V léčbě je zásadní ukončení gravidity, léčba kortikoidy, aplikace hořčiku a kontrola hypertenze</p> <p>Pacientky s „HELLP syndromem“ komplikovaným během 48–72 hodin rozvojem orgánové symptomatologie (ledviny, CNS, plíce...) a progresí MAHA, resp. trombocytopenie mohou mít PTMS</p> <p>Nedojde-li během 48–72 hodin po porodu k úpravě stavu nebo naopak přes veškerou podpůrnou péči progreduje orgánové selhávání, je nezbytné zvážit bezprostřední zahájení série 5 až 7 PEX. Pokud tento přístup selhává (zhruba 50 % případů) a progreduje porucha funkce ledvin, může jít o CM-HUS a je na zvážení zahájení léčby eculizumabem</p>

Legenda: RA – rodinná anamnéza, CFH – komplement faktor H, MCP – membránový kofaktorový protein, CFI – komplement faktor I, CFB – komplement faktor B, anti-CFH – protilátky proti CFH, STEC – Shiga toxin produkující *E. coli*, PE – preeklampsie, HELLP – Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count, APS – antifosfolipidový syndrom, sFIT1 – soluble fms-like tyrosine kinase-1, PIGF – placenta growth factor, PTMS – postpartální trombotický mikroangiopatický syndrom

Tab. 8. Algoritmus základní diagnostiky a iniciální léčby TMA

Trombocytopenie pod 150 × 10 ⁹ /l nebo pokles počtu destiček o více než 25 %					Mikroangiopatická hemolytická anémie				
Neurologické projevy		Postižení ledvin		Postižení GIT	Postižení srdce a cév		Postižení plic		Postižení zraku
Základní vyšetření nezbytná pro rozlišení různých typů TMA + archivace materiálů									
Všechny odběry krve je třeba provést před podáním plazmy, plazmaferézou, event. jinou eliminační metodou									
ADAMTS13 aktivita ± protilátky proti ADAMTS13			Shiga toxin + kultivace stolice na Shiga toxin <i>E. Coli</i> , event. <i>Streptococcus pneumoniae</i> , virus chřipky A H1N1...		Pátrání po poruše regulace komplementu		Pátrání po jiném onemocnění nebo patologickém stavu		
Zahájení série výměnných plazmaferéz co nejdříve při podezření na TMA bez čekání na výsledky laboratorních testů – preferenčně během 4 až 8 hodin									
Kyselina listová (5 mg/den) a není-li kontraindikace imunosupresivní léčba (iniciálně i.v. methylprednisolon 1 g/den během 3 dnů spíše než prednison 1 mg/kg/den)									
Transfuze destičkových přípravků jsou kontraindikované – indikace je omezena na případy s život ohrožujícím krvácením									
PLASMIC skóre 6–7 nebo French skóre 2 body ADAMTS13 pod 10 %			PLASMIC skóre méně než 6 bodů nebo French skóre méně než 2 body ADAMTS13 nad 10 %						
Přítomné protilátky	Nepřítomnost protilátek		Průkaz kauzální infekce			Průkaz jiného onemocnění nebo patologického stavu			
↓	↓		↓			↓			
Získaná TTP (iTTP) + kaplacizumab * +/- rituximab **	Vrozená TTP (cTTP)		IA-HUS Symptomatická a podpůrná péče		CM-HUS Nejde o TTP, IA-HUS nebo neřešitelnou příčinu sekundární TMA (generalizovaný tumor...) a trvá významné podezření na CM-HUS		TMA při jiném onemocnění nebo patologickém stavu Léčba základního onemocnění		

Tab. 8. Igoritmus základní diagnostiky a iniciační léčby TMA – pokračování

	Pokračování v sérii PEX + symptomatická a podpůrná péče	Přehodnocení diagnostického závěru, pokud chybí odpověď na podpůrnou péči (infekci spuštěný CM-HUS nebo jiný typ TMA)	Doplnění testů k potvrzení poruchy regulace komplementu Start terapie inhibitory komplementu bez čekání na výsledky konfirmačních testů***	Symptomatická a podpůrná péče, PEX podle etiologie
Při dosažení hematologické odpovědi zvážit zahájení farmakologické tromboprotekce LMWH				
<i>Legenda: GIT – gastrointestinální trakt, iTTP – immune-mediated TTP, cTTP – congenital TTP, IA-HUS – infection-associated HUS, CM-HUS – complement-mediated HUS (dříve tzv. atypický HUS), * v případech s vysokým PLASMIC nebo French skóre je na zvážení bezprostřední zahájení léčby caplacizumabem (zastavení terapie při ADAMTS13 nad 20 %), ** rituximab může být podán na startu léčby s PEX, kortikosteroidy a kaplacizumabem nebo přidán při nedostatečné ADAMTS13 odpovědi, *** před zahájením léčby inhibitory komplementu musí být všichni pacienti očkováni proti meningokokové infekci a/nebo léčeni vhodnými profylaktickými antibiotiky</i>				
	PLASMIC a French skóre			
Parametr	French skóre		PLASMIC skóre	
Počet destiček	< 30 × 10 ⁹ /L (+1)		< 30 × 10 ⁹ /L (+1)	
Kreatinin v séru	< 177 umol/L (+1)		< 177 umol/L (+1)	
Hemolýza	-		+1	
Žádný nádor v posledním roce	-		+1	
Žádná transplantace orgánů nebo krvetvorných buněk	-		+1	
INR < 1,5	-		+1	
MCV < 90 fL	-		+1	
Pravděpodobnost významného deficitu ADAMTS13 (pod 10 %)	0 bodů = 2 % 1 bod = 70 % 2 body 94 %		0–4 body = 0–4 % 5 bodů = 5–24 % 6–7 bodů = 62–82 %	

LITERATURA

- Yildiz H, Van Den Neste E, Defour JP, Danse E, Yombi JC. Adult haemophagocytic lymphohistiocytosis: a Review. QJM: monthly journal of the Association of Physicians. 2020 Jan 14. eng. Epub 2020/01/17. doi:10.1093/qjmed/hcaa011. Cited in: Pubmed; PMID 31943120.
- La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, Birndt S, Gil-Herrera J, Girschikofsky M, Jordan MB, Kumar A, van Laar JAM, Lachmann G, Nichols KE, Ramanan AV, Wang Y, Wang Z, Janka G, Henter JL. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Blood. 2019 Jun 6;133(23):2465-2477. eng. Epub 2019/04/18. doi:10.1182/blood.2018894618. Cited in: Pubmed; PMID 30992265.
- Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, Meuleman N, Rozen L, Demulder A, Corazza F. Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients. Am J Clin Pathol. 2016 Jun;145(6):862-70. eng. Epub 2016/06/15. doi:10.1093/ajcp/aqw076. Cited in: Pubmed; PMID 27298397.
- Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. Clinics in chest medicine. 2004 Sep;25(3):583-92. vii. eng. Epub 2004/08/28. doi:10.1016/j.ccm.2004.04.007. Cited in: Pubmed; PMID 15331194.
- Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. Annals of internal medicine. 2001 Jun 5;134(11):1033-42. eng. doi:10.7326/0003-4819-134-11-200106050-00009. Cited in: Pubmed; PMID 11388816.
- Alexandre AT, Vale A, Gomes T. Diffuse alveolar hemorrhage: how relevant is etiology? Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2019;36(1):47-52. eng. Epub 2019/01/01. doi:10.36141/svld.v36i1.7160. Cited in: Pubmed; PMID 32476936.
- Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. Chest. 2010 May;137(5):1164-71. eng. Epub 2010/05/06. doi:10.1378/chest.08-2084. Cited in: Pubmed; PMID 20442117.
- Maldonado F, Parambil JG, Yi ES, Decker PA, Ryu JH. Haemosiderin-laden macrophages in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with diffuse alveolar damage. Eur Respir J. 2009 Jun;33(6):1361-6. eng. Epub 2009/01/09. doi:10.1183/09031936.00119108. Cited in: Pubmed; PMID 19129275.
- de Prost N, Parrot A, Cuquemelle E, Picard C, Antoine M, Fleury-Feith J, Mayaud C, Boffa JJ, Fartoukh M, Cadranet J. Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: etiologies and prognosis revisited. Respir Med. 2012 Jul;106(7):1021-32. eng. Epub 2012/05/01. doi:10.1016/j.rmed.2012.03.015. Cited in: Pubmed; PMID 22541718.
- Newsome BR, Morales JE. Diffuse alveolar hemorrhage. South Med J. 2011 Apr;104(4):269-74. eng. Epub 2011/05/25. doi:10.1097/SMJ.0b013e3182126d3b. Cited in: Pubmed; PMID 21606695.
- Park JA. Treatment of Diffuse Alveolar Hemorrhage: Controlling Inflammation and Obtaining Rapid and Effective Hemostasis. International journal of molecular sciences. 2021 Jan 14;22(2). eng. Epub 2021/01/21. doi:10.3390/ijms22020793. Cited in: Pubmed; PMID 33466873.
- Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Weinstein R, Shaz BH. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apher. 2010;25(3):83-177. eng. Epub 2010/06/23. doi:10.1002/jca.20240. Cited in: Pubmed; PMID 20568098.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejsmundto LP, Mieras K, Weitzkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010 Jul 15;363(3):221-32. eng. Epub 2010/07/22. doi:10.1056/NEJMoa0909905. Cited in: Pubmed; PMID 20647199.
- Park JA, Kim BJ. Intrapulmonary recombinant factor VIIa for diffuse alveolar hemorrhage in children. Pediatrics. 2015 Jan;135(1):e216-20. eng. Epub 2014/12/31. doi:10.1542/peds.2014-1782. Cited in: Pubmed; PMID 25548333.
- Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. N Engl J Med. 2018 May 24;378(21):2010-2021. eng. doi:10.1056/NEJMr1705454. Cited in: Pubmed; PMID 29791828.
- Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. J Rheumatol. 1992 Apr;19(4):508-12. eng. Epub 1992/04/01. Cited in: Pubmed; PMID 1593568.
- Mesa CJ, Rife EC, Espinoza LR. Catastrophic antiphospholipid syndrome: is life-long anticoagulation therapy required? Clin Rheumatol. 2020 Jul;39(7):2115-2119. eng. Epub 2020/02/29. doi:10.1007/s10067-020-04997-6. Cited in: Pubmed; PMID 32107665.
- Chang JC. TTP-like syndrome: novel concept and molecular pathogenesis of endotheliopathy-associated vascular microthrombotic disease. Thromb J. 2018;16:20. doi:10.1186/s12959-018-0174-4. Cited in: Pubmed; PMID 30127669.
- Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 1998 Nov 26;339(22):1585-94. doi:10.1056/NEJM199811263392203. Cited in: Pubmed; PMID 9828246.
- Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, Kiss JE, Marques MB, Szczepiorkowski ZM, Winters JL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. J Clin Apher. 2014 Jun;29(3):148-67. doi:10.1002/jca.21302. Cited in: Pubmed; PMID 24136342.
- Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmapheresis in atypical hemolytic uremic syndrome. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2010 Sep;36(6):673-81. doi:10.1055/s-0030-1262890. Cited in: Pubmed; PMID 20865645.

Další literatura u autorů
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz