

Hemolytické anémie

rozdělení

fyziologické poznámky

Hemolytické anémie 3/

A. dědičné

1. z poruchy membrány erytrocytů

a/ dědičná sférocytóza

b/ dědičná eliptocytóza

c/ akantocytóza

2. z poruchy metabolismu erytrocytů

a/ nesférocytové hemolytické anémie z nedostatku **G6PD**

b/ nesférocytové hemolytické anémie z nedostatku **PK**

c/ nesférocytové hemolytické anémie z nedostatku jiných enzymů

3. z poruchy struktury Hb

a/ hemoglobinopatie S

b/ jiné hemoglobinopatie

c/ nestabilní hemoglobiny

d/ porucha syntézy globinu - **talasemie** α , β

Hemolytické anémie /4

B. získané

1. a/ Idiopatická autoimunní hemolytická anémie (AIHA)
b/ symptomatická autoimunní hemolytická anémie
2. a/ kryopatická hemolytická anémie
b/ **paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH)**
3. **polékové** a/ penicilinový typ
b/ stibofenový typ
c/ alfametyldopový typ
4. **mikroangiopatická hemolytická anémie**
5. z chemických a fyzikálních příčin
6. vyvolané mikroorganismy
7. methemoglobinémie a sulfhemoglobinémie
8. hypersplenismus

Anémie - vyšetřovací postup

Vyloučení krevní ztráty



počet retikulocytů

Zvýšený

Nízký

Vyšetření nátěru z periferní krve

**Vyšetřovací postup
k vyloučení
hemolýzy nebo
hemoglobinopatie**

**Vyšetřovací postup
k vyloučení
hypoproliferativní
anémie**

Hemolytické anémie

fyziologické poznámky

Extravaskulární a intravaskulární hemolýza

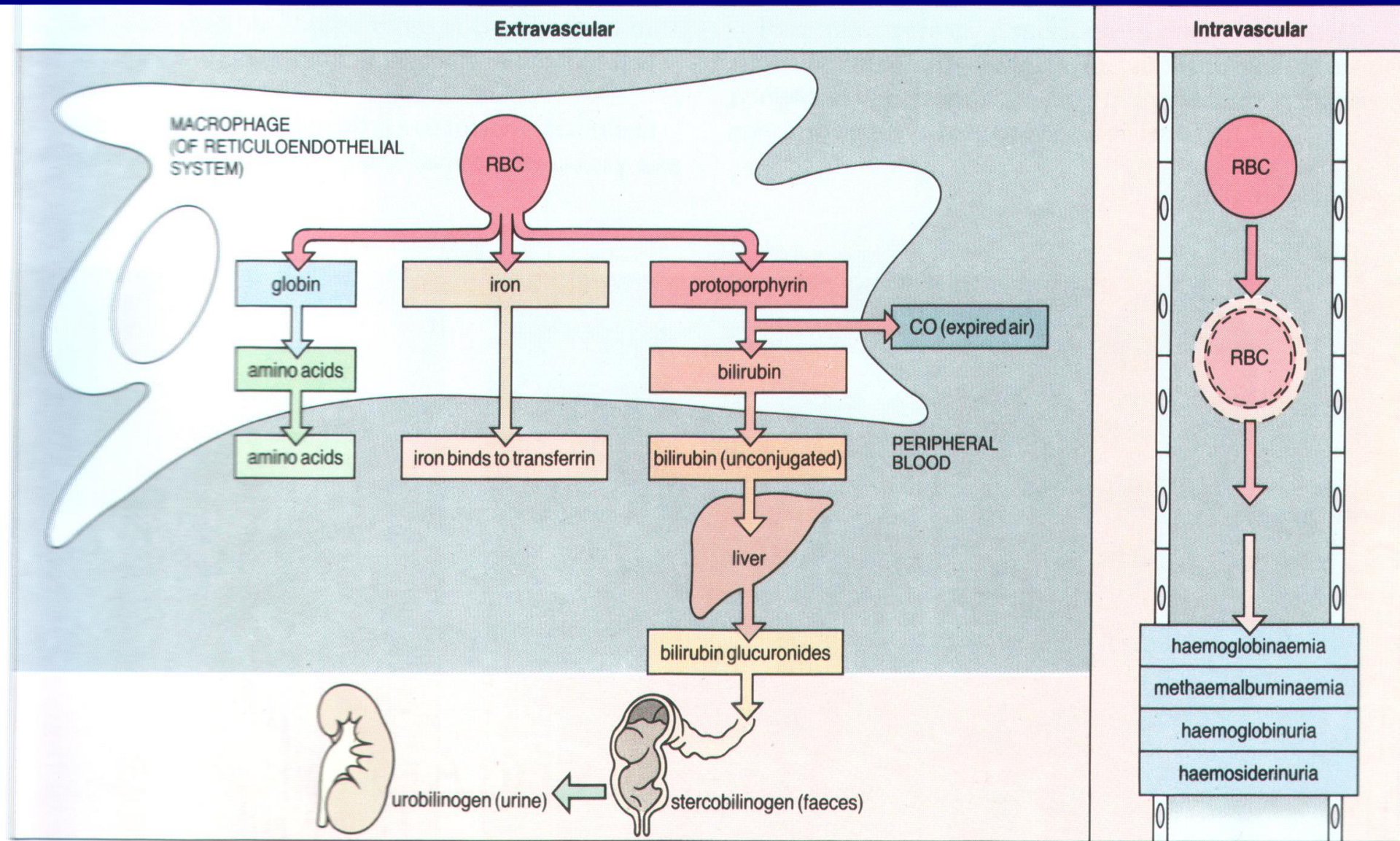


Fig.4.1 Haemolytic anaemia: extravascular and intravascular mechanisms of red cell breakdown.

Hemolytické anémie 1/

hemolýza = předčasný zánik krvinek
zvýšenou destrukcí

- **extravaskulární** = fyziologický proces
(destrukce ery v makrofázích dřeně, sleziny, jater)

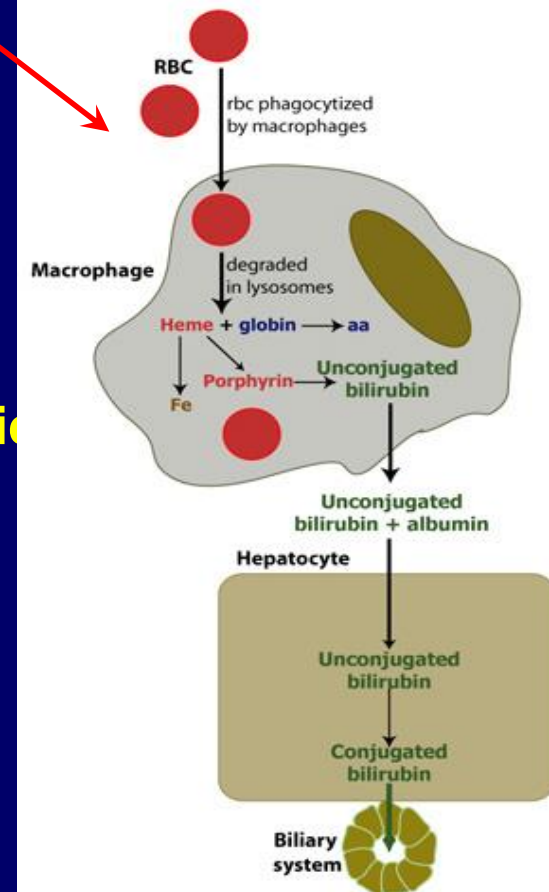
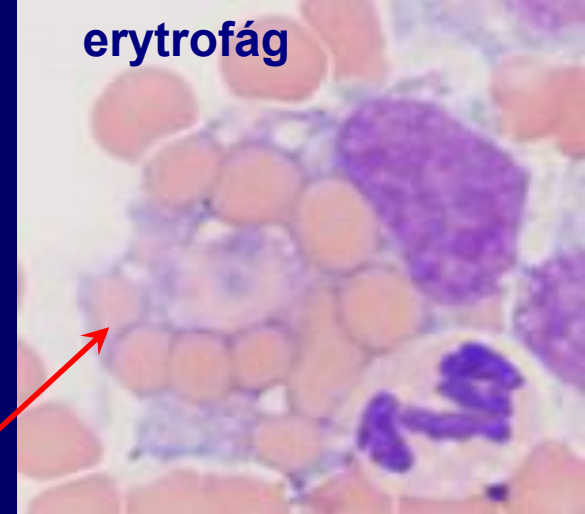
- **intravaskulární** = patologický proces

základní charakteristika intravaskulární hemolýzy:

- normochromní, normo /makro/ cytární anémie

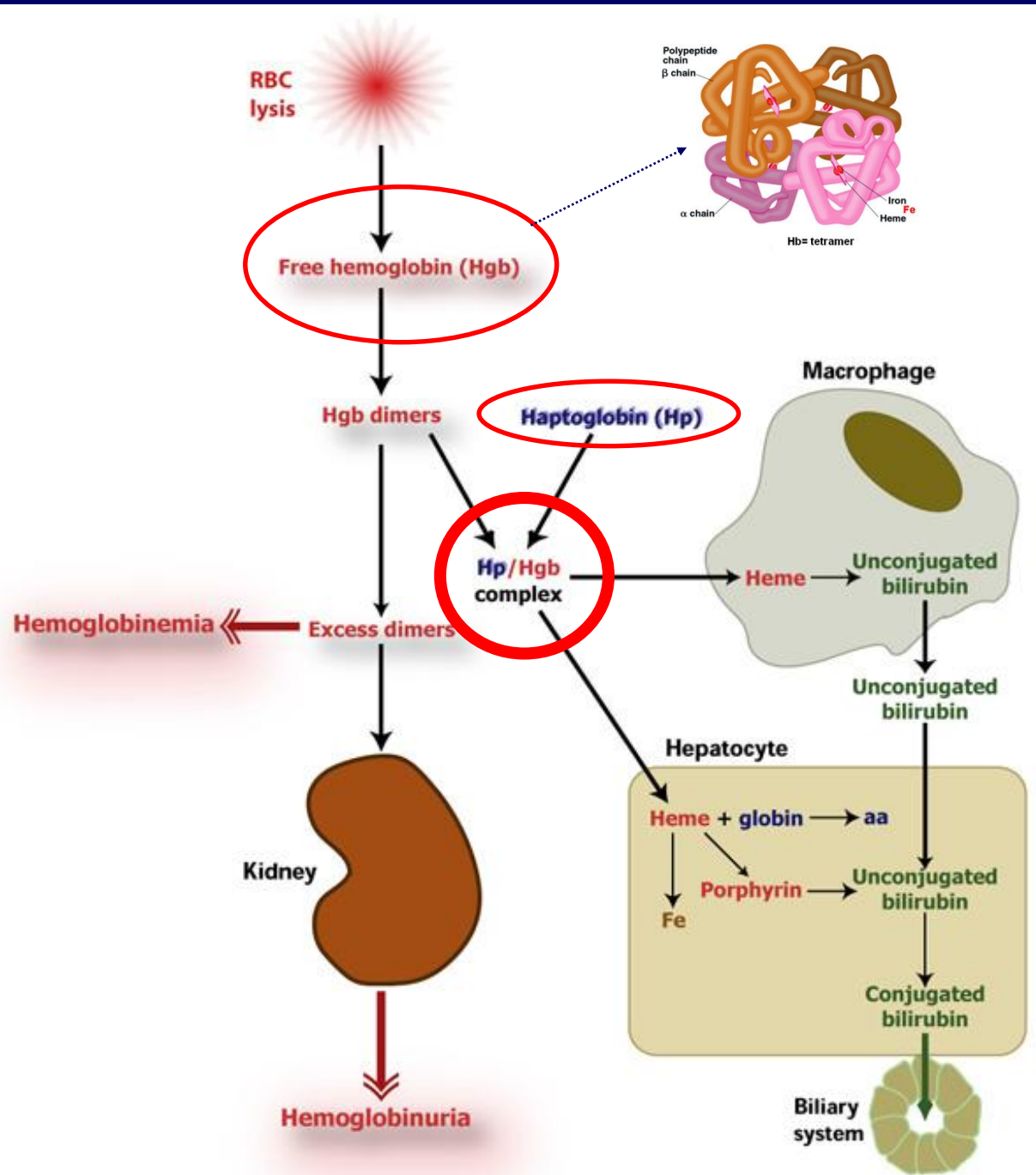
- Hb
- → retikulocytóza
- → nepřímý bilirubin
- → vzestup LDH
- → haptoglobin

erytrofág



Intravaskulární hemolýza

haptoglobin
v plasmě



Hemolýza: fyziologické poznámky ^{2/}

- **6 -10x kapacita** kostní dřeně nahradit ztráty ery
- životnost ery v periferní krvi = 100-120 dní
- tvar ery + elastická membrána = **průnik kapilárami 3 μ m**
(= kapilární síť sleziny)
- udržení funkčního stavu membrány a Hb - ATP
- zdroj ATP = glukóza
- **koncentrace Na⁺ v ery 10 mmol/l →**
(vs plasma cca 140 mmol/l)
→ Na⁺ K⁺ pumpa :
udržuje intracelulárně optimální koncentraci iontů

Hemolytické anémie

diagnostické možnosti

Hemolytické anémie - dg

Testy k průkazu hemolýzy, zvýšené syntézy Hb
a zvýšeného odpadu fragmentů hemoglobinu

Hb (↘)

rtc (↗)

morfologie ery

bilirubin, UBG v moči (↗)

~~volný hemoglobin v plazmě (↗)~~

hemoglobinurie (↗)

haptoglobin (↘)

~~hemosiderin v moč. sedimentu (↗)~~

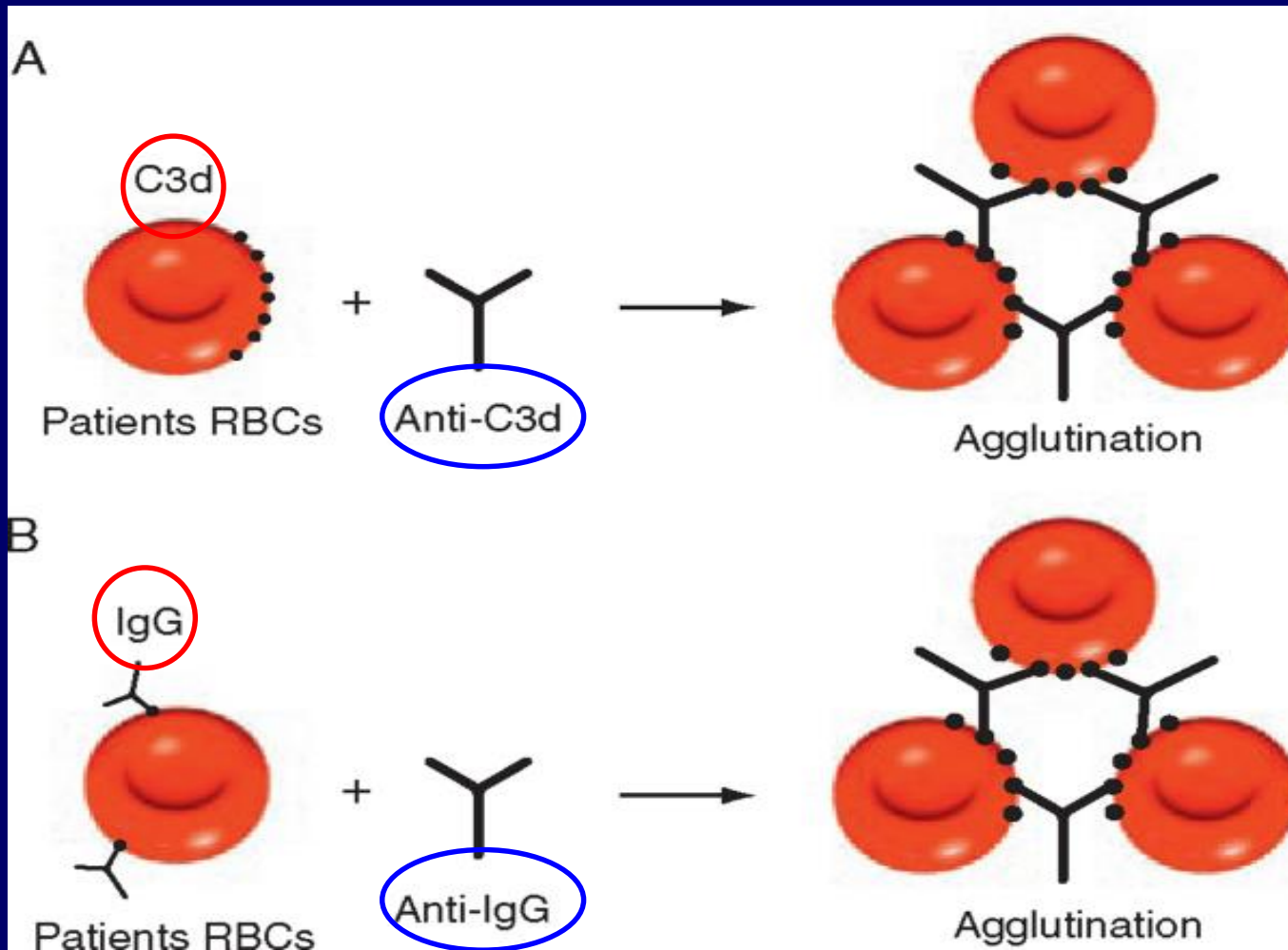
LD (LD1)

Coombs test (PAT, NAT)

Přímý antiglobulinový test (PAT):

- detekce navázané IgG nebo C3d

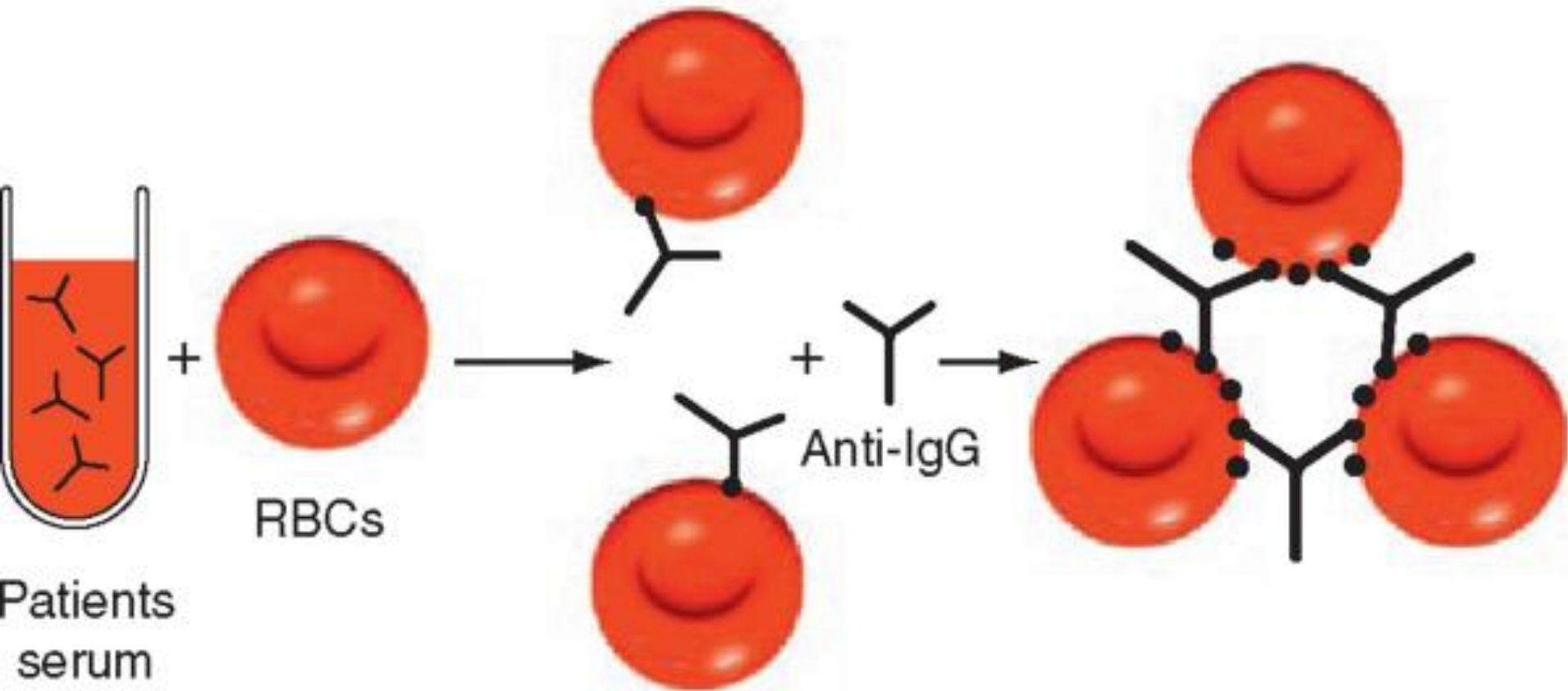
Ery pacienta s navázanou **C3d** či **IgG** + **anti C3d** nebo **anti IgG** – spojí senzibilizované ery v mřížkovou strukturu = aglutinace



Nepřímý antiglobulinový test (NAT)

– detekce volných protilátek v séru

sérum pacienta + zdravé krvinky dárce = navázání Ab na ery
+ přidáme anti-IgG = hemaglutinace



Otázka 1

Vyberte odpověď.

Do základní charakteristiky hemolytické anémie patří:

1. polyglobulie

☐

2. vzestup přímého bilirubinu

☐

3. megaloblastová anemie

☐

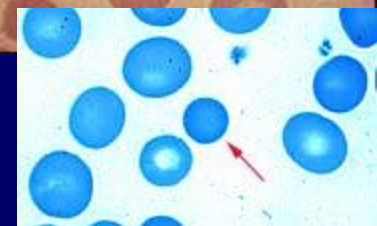
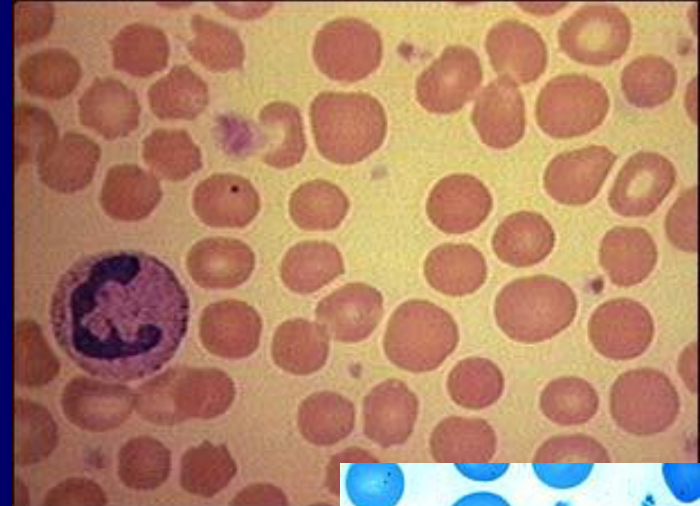
4. pokles hodnoty LD

☐

5. pokles hodnoty haptoglobinu a vzestup LD

☐

Dědičná sférocytóza



autozomálně dominantně dědičná

sférocyt = předčasně odbouráván ve slezině

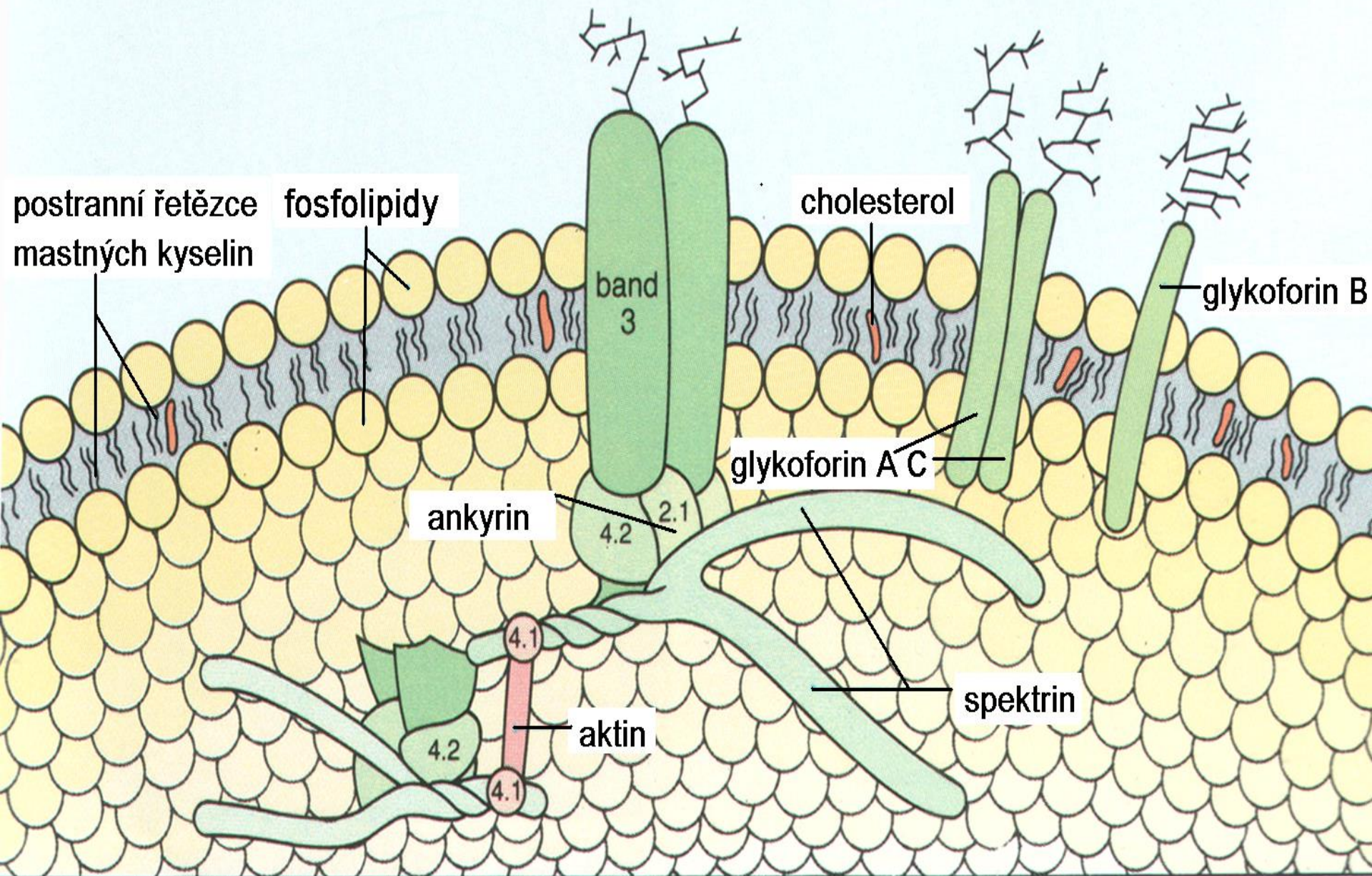
četnost výskytu: 200 – 250 / 1000 000

z nejčastějších typů hemol. anémie v severní Evropě.

Etiologie

defektní vazba spektrinu na ankyrin, nedostatek
proteinu 4.2, nedostatek pásma 3

Membrána erytrocytu



Dědičná sférocytóza .

Klinický obraz:

bez obtíží – pouze subikterus z extravaskul. hemolýzy

anémie, hyperbilirubinémie

splenomegalie, hepatomegalie

Vývoj. anomálie: turicefalie

gotické patro

bércové vředy

brachydaktilie

cholelithiáza - již v dětství

Dědičná sférocytóza .

aplastická krize =

hemolýza + zástava
erytropoézy

- po infektech
 - ikterus
 - splenomegalie
 - hypoplázie červené řady
 - prudký pokles Hb
 - trvá 7-10 dní
 - život ohrožující stav
- retikulocy ↓ - 0 !!**

hemolytická krize =

hemolýza + kompenzační
erytropoéza

- progrese žloutenky
- bolesti břicha (distenze
pouzdra sleziny)
- zvracení
- únava, malátnost
- progrese splenomegalie
- **retikulocy ↑**

Dg hereditární sférocytózy 8.

Klinika

splenomegalie

Labor

Hb↓, MCV↓, **MCHC↑**, RDW↑, **rtc↑**

nátěr perif. krve:

morfol- **sférocyty**

PAT (Coombs)

negat

známky hemolýzy

bilirubin, rtc

autohemolýza za 48 hodin 10-50% (N: 4%)

(sníží se po přidání glukózy)

kostní dřeň:

hyper - hypo - aplasie č. řady

haptoglobin

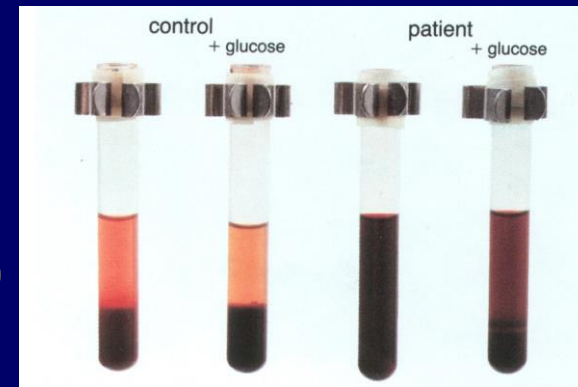
normál

Speciální dg

gelová elektroforéza pro analýzu membránových proteinů
genetické vyšetření (mutace genu pro β -spektrin, pro protein 4.2...)

screeningová metoda

EMA - test vazby eozin-5-maleimidu



Dědičná sférocytóza 9.

Léčba: **splenektomie – indikace:**

relativní - únava, retardace vývoje

absolutní: opakované hemolytické a aplastické krize

Prednison - nesmysl

selhání SPE: přehlédnutá akcesorní slezina

Krevní převody: Hb pod 80g/l

Získané hemolytické anémie

1. a/ Idiopatická autoimunní hemolytická anémie (AIHA)

b/ symptomatická autoimunní hemolytická anémie

2. a/ kryopatická hemolytická anémie

b/ paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH)

3. **polékové** a/ penicilinový typ

b/ stibofenový typ

c/ alfametyldopový typ

4. **mikroangiopatická hemolytická anémie**

5. z chemických a fyzikálních příčin

6. vyvolané mikroorganismy

7. methemoglobinémie a sulfhemoglobinémie

8. hypersplenismus

AUTOIMUNITNÍ HEMOLYTICKÉ ANÉMIE

1/ TEPELNÉ PROTILÁTKY = IgG

optimální vazba na ery při 37°C

závažný klinický nález + závažný laboratorní nález

2/ CHLADOVÉ PROTILÁTKY = IgM

vazba při 4°C, optimum 20°C

normální klinický nález + závažný laboratorní nález

3/ SMÍŠENÉ

SEKUNDÁRNÍ AIHA S TEPELNÝMI PROTILÁTKAMI

AUTOIMUNITNÍ, SYSTÉMOVÉ CHOROBY POJIVA

SLE, RA, sklerodermie, ulcerosní kolitida ...

MALIGNÍ LYMFOPROLIFERATIVNÍ CHOROBY

CLL, NHL, HL...

SOLIDNÍ NÁDORY

INFEKCE (virové)

IDIOPATICKÁ AUTOIMUNNÍ ZÍSKANÁ HEMOLYTICKÁ ANÉMIE S TEPELNÝMI AUTOPROTILÁTKAMI

AIHA /1

nejčastější hemolytická anémie

Charakteristika:

a/ zkrácené přežívání ery

b/ tvorba protilátek proti vlastním ery

incidence: 1/ 80 000 / rok

AIHA /2

Patogeneza:

etiologie neznámá

- tepelné autoprotilátky - IgG
- monoklonální nebo polyklonální
(kappa i lambda, podtřídy IgG₁ a IgG₃)

- antigeny – bílkovinné povahy

a/ součástí membrány ery

b/ periferní – přichyceny k membráně ery

ery+auto Ab (PAT+) → RES sleziny = extravaskulární hemolýza

vysoký titr autoAb (NAT+) = intravaskulární hemolýza

AIHA /3

na povrchu ery u AIHA - 3 typy senzibilizace:

1. typ: IgG
 2. typ: IgG + složky komplementu
 3. typ: pouze komplement
- autoprotilátky na povrchu ery v dynamické rovnováze s protilátkami v plazmě - průkaz v nepřímém Coombsově testu
 - menší koncentrace protilátek nebo komplementu vyvolá hemolýzu in vivo, ale nepřímý Coombs je negativní (vysycení) – potíže při Dg

AIHA - klinika

Klinický průběh:

Akutní – rychlý rozvoj anemického syndromu

Chronická forma - pozvolná hemolýza s postupnou anemizací, hepatosplenomegalie, mírná anemie

Asymptomatická forma – dg - jen pozitivní Coombs test

Kdy pátrat po sekundární AIHA

zvětšené LU, horečky, hypertenze, renální selhání, rash, petechie...

AIHA 17 – laboratorní nálezy:

KO: anémie makrocytová + ↑ rtc

Biochemie: ↑ bili př. + nepř., ↑ UBG v moči

Imunohematol vyšetření

PAT, NAT (= př + nepř. **Coombsův** test)

základní charakteristika intravaskulární hemolýzy:

- normochromní, normo /makro/ cytární anémie
- ↑ retikulocytóza
- ↑ nepřímý bili
- ↑ LDH
- ↓ haptoglobin

AIHA terapie - principy

průběh: indolentní těžká rychle progredující anemie

Dg - zhodnocení

AIHA je primární nebo sekundární

Zahájení léčby



**Léčba
základního
onemocnění**



**Okamžitá
transfúze**



**Potlačit tvorbu
autoprotilátek**

AIHA - transfúze

- **život ohrožující stavy – vitální indikace**
- Autoprotilátky komplikují předtransfúzní vyšetření
- Nemocný tak může dostat laboratorně „nekompatibilní“ krev (“cross-match incompatible”)
- Z vitální indikace je nutné podat transfúzi i v případě, kdy není laboratorně plně kompatibilní
- Aplikace však musí být pod dohledem - trvalá monitorace
- **v urgentních stavech - v případě ohrožení funkce srdce a mozku - je transfúze indikována bezodkladně, a to i před znalostí sérologického vyšetření compatibility**

AIHA 17 - LÉČBA

1/ **PREDNISON** 1-2 g i.v. denně 5 dní, pak při dobrém efektu rychlý pokles na dávku 1 mg/kg...

2/ **IVIG** 0,1-1,0 g /kg /den

3/ **IMUNOSEPRESE (Ckf...)**

4/ **PLASMAFEREZA**

5/ **RITUXIMAB** (anti CD20 monoklonální protilátka)

6/ **SPLENEKTOMIE**

**Trf ery - vitální indikace - pečlivý monitoring
vitálních funkcí - zajištění kortikoidy**

AIHA – léčba – kortikosteroidy ^{/1}

- 1. linie léčby – u primární i sekundární formy AIHA

(blokuje makrofágy - fagocytózu ery s navázanou IgG, inaktivuje komplement C3b navázaný na povrchu ery; lymfolytický efekt = snižuje počet bb vytvářejících auto Ab)

- **začínáme - prednison** (jiné formy kortikoidů nejsou lepší, ale lze je podat)
1 - 2 mg/kg/den (starší pacienti: 0,6 mg/kg/day)

- **Délka léčby** – do odpovědi, obvykle **3 týdny**

- **odpověď: Hb $\geq$ 100 g/l** -
bez potřeby transfuzí.

- **po dosažení odpovědi:**

postupný pokles dávky na **5 to 10 mg/den .. týden**

AIHA – léčba – IVIG ¹²

IVIG – dávka 0,1-1,0 g /kg /den

(vazbou podaného IVIG (IgG) na Fc receptory makrofágů jsou tyto Fc receptory satureovány, a tak se zabrání vazbě IgG, který pokrývá povrch ery

Indikace

- **těžká, život ohrožující AIHA (často s pozit NAT)**
- **refrakterní na dosavadní terapii kortikoidy**
- **příprava před splenektomií**

Není indikována: pro rutinní nebo chronickou léčbu

Přípravky

IVIG (Flebogamma, Gammagard, Gamunex, Privigen, Kiovig)

SCIG Subcuvia pumpa - (5 ml/800 mg, 10 ml 1600 mg)

Hizentra rapid push (5-10-15-20 ml...1g/5 ml)

IMIG Igamplia (2 ml/320 mg, 5 ml 800 mg)

AIHA – léčba – imunosuprese ¹³

Alkylační látky - 3 měsíce a déle

- cyklofosamid 2 mg/kg/den
- chlorambucil

Thiopuriny

- azathioprin 1,5 mg/kg/den
- 6-merkaptopurin

Umožní snížit dávku prednisonu

Immunosupresiva

- cyklosporin A – mono nebo + prednison
- 2,5 mg/kg 2x denně x 6 dní , dále 3 mg/kg/den + prednison 5 mg/den

AIHA - léčba - výměnná plasmaferéza ¹⁴

Plasma Exchange

Význam: odstranění autoprotilátek

Ale: krátkodobý efekt (proč: trvalá tvorba auto Ab ..velký distribuční objem IgG u nemocných s IgG-mediated AIHA)

- po přerušení návrat hladiny autoAb na úroveň před ferézou

- **Vymezené indikace:**

1/ nemocní neodpovídají na transfúze

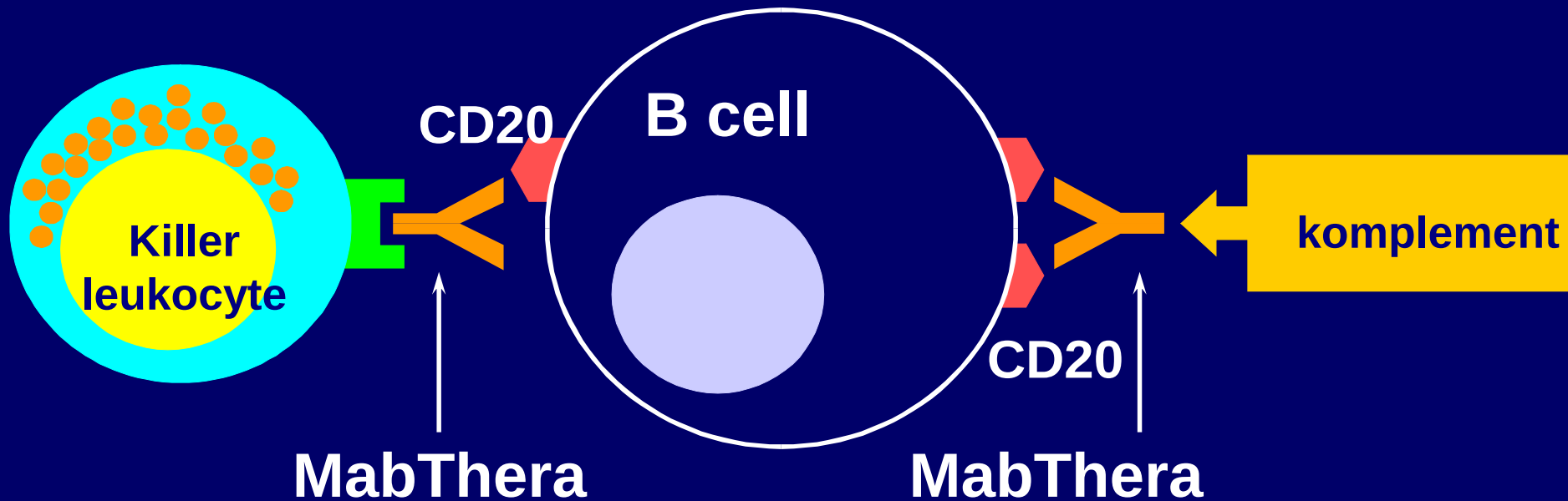
2/ v těžkém stavu (rychlý pokles = clearance ery

3/ před splenektomií

AIHA – léčba – rituximab ¹⁵

- Chimerická anti-CD20 monoklonální protilátka (MabThera)

Režim: 1 x týdny x 3 týdny



AIHA – léčba – splenektomie /6

Indikace:

- selhání léčby prednisonem, i při dávce ≥ 20 mg/den
- nebo nezvládnutelné nežádoucí účinky kortikosteroidů

Velmi účinná léčba – dvojí efekt

1/ odstraní nejvýznamnější místo destrukce ery

2/ eliminuje

a/ fagocytující makrofágy

b/ B lymfocyty = bb produkující autoprolátky

Rizika: infekce (sepse) opouzdřenými bakteriemi

(Pneumo , meningokoky)

Opatření: vakcinace (pneumo .. meningokokové vakciny)

Otázka 2

Vyberte odpověď.

Lékem 1. volby AIHA je:

1. rituximab
0
2. nitrožilní imunoglobuliny (IVIg)
0
3. kortikosteroidy
0
4. imunosupresiva (cyklofosfamid, cyklosporin..)
0
5. plazmaferéza
0

Otázka 3

Vyberte odpověď.

Pro podání IVIG u AIHA platí:

1. ochrání vlastní ery vazbou na jejich povrch

☐

2. vytěsní autoprotilátky z vazby na vlastní ery

☐

3. váže se na Fc receptory makrofágů

☐

4. Obsazením Fc receptorů makrofágů se zabrání vazbě makrofágů na IgG, který pokrývá povrch ery

☐

5. Všechno je správně

☐

kazuistika

**Sekundární autoimunitní hemolytická
anémie při chronické lymfatické leukemii**

Sekundární AIHA při CLL

Muž, OJ, 1945

Dg 07/09 - B-CLL, KS I Rai, CD38 negat., ZAP 70 negat.,
nemutovaný IgVH

dg.8/09 atrof. gastritida , achlorhydrie

11/09 anemický sy (dušnost, slabost, malátnost), před tím
respirační infek

KO: leuko 29,8, Hb 42, tr 326

Labor: známky hemolýzy (bili 64, rtc 0,301, LDH 16,61,
haptoglobin 0,06, PAT+, NAT +

30.11.09 sternální pce: hyperplastická dřeň, převaha č.ř: M/E
1:3 (N: M/E = 3 - 4:1) Zá: obraz kompenzace hemolýzy

Dg. sek. AIHA při CLL

Sekundární AIHA při CLL

Terapie: 29.11.- 6.12.09 **Solu-Medrol** 250mg/d.,
7.12. - 11.12. 125mg/d
12.12. 80mg/d.
13.12. 125mg/d.
14.12. 250mg/d.

steroidní diabetes mell (insulin) - postupně detrakce kortikoidů

dále **cyklofosamid 200mg / 5dní** 16.-20.12. 09

do 12/09 celkem podány **5x EBR.**

(CAVE: pro transfuze ery: E- a Cw-K-, slučitelné s vysyceným serem).

Mabthera (rituximab) 15.12.+ 21.12.+ 28.12.09 + 4.1.2010

max. vzestup Hb na 80 g/l, **opět klesá (Hb 58)**

progrese hemolýzy při snížení kortikoidů

Sekundární AIHA při CLL

12.1.2010 - rehospitalizace (před tím 3x trf ery masy)

Leu 7,9..Ery: 2,49, **HB: 90..78**, **HTC: 0,286**, **MCV: 114,9**, MCH: 36,1, MCHC: 315, **RDW: 23,1**, Plt: 166,

Dif.stroj. absolutní: Ne: 5,2, Ly: 2,3, Mo: 0,45, Eo: 0,03, Ba: 0,01

Stav séra: ikter.

Bilirubin: 40,6, **Bili př.: 6,5**, ALT: 0,44, AST: 0,42, GGT: 0,76, ALP: 1,05

LD: 10,9

Glykemie: 6,00

haptoglobin: 0,06 (N: 0,3- 2,0)

Dále: CKF 1000 mg + cyklosporin - plán: IVIG +SPE

Sekundární AIHA při CLL

SPLENEKTOMIE 20.5.2010



dat	12.1.10	18.1.	22.2.	9.3.	23.3.	31.3.	3.5.	7.6.	24.8
Leu	7,9	5,5	2,6	2,3	4,7	3,9	1,9	5,9	7,0
Hb	90	80	85	97	104	115	111	119	132
MCV	115	114	115	114	115	111	106	102	99
rtc	119	80	62	50					
PAT	++		++						
NAT	++		++						
bili	40,6	39,5	32,7	18,3	17,7	19,3			
hapto	<0,06	<0,06	<0,06	<0,06	<0,06	<0,06	<0,06		0,4
LD	10,9	9,1	9,0	6,5	6,3	6,0	8,0		3,8
Th	CFA 1g CyA ex	CKF 1g	CKF1g R 800	- R800	- R800	-	-	-	-

Otázka 4

Význam splenektomie u AIHA spočívá v:

1. definitivním vyléčení
0
2. odstranění místa destrukce ery
0
3. eliminaci fagocytujících makrofágů
0
4. eliminaci orgánu s největší akumulací B lymfocytů produkujících auto Ab
0
5. komplexním efektu – viz body 2 - 4
0

Paroxysmální noční hemoglobinurie - PNH 1.

Charakteristika:

- nemaligní klonální onemocnění (1-2 / 1000 000)
- jediná získaná korpuskulární hemolytická anémie
- **somatická mutace pluripotentní kmenové buňky**
(krátké raménko chromozomu X)
- mutace genu PIG-A (fosfatidylinositol glykan třídy A →
→ porucha vazby specifických membránových bílkovin -
= vyšší citlivost ke komplementu = hemolýza

Výskyt: mladší - do 40 let

- v perif. krvi i ve dřeni mozaika bb z GPI-AP+ a GPI-AP-
buněk

PNH - molekulární podstata choroby: 4.

Mutace genu **PIG-A**

(fosfatidylinositol glykan třídy A).

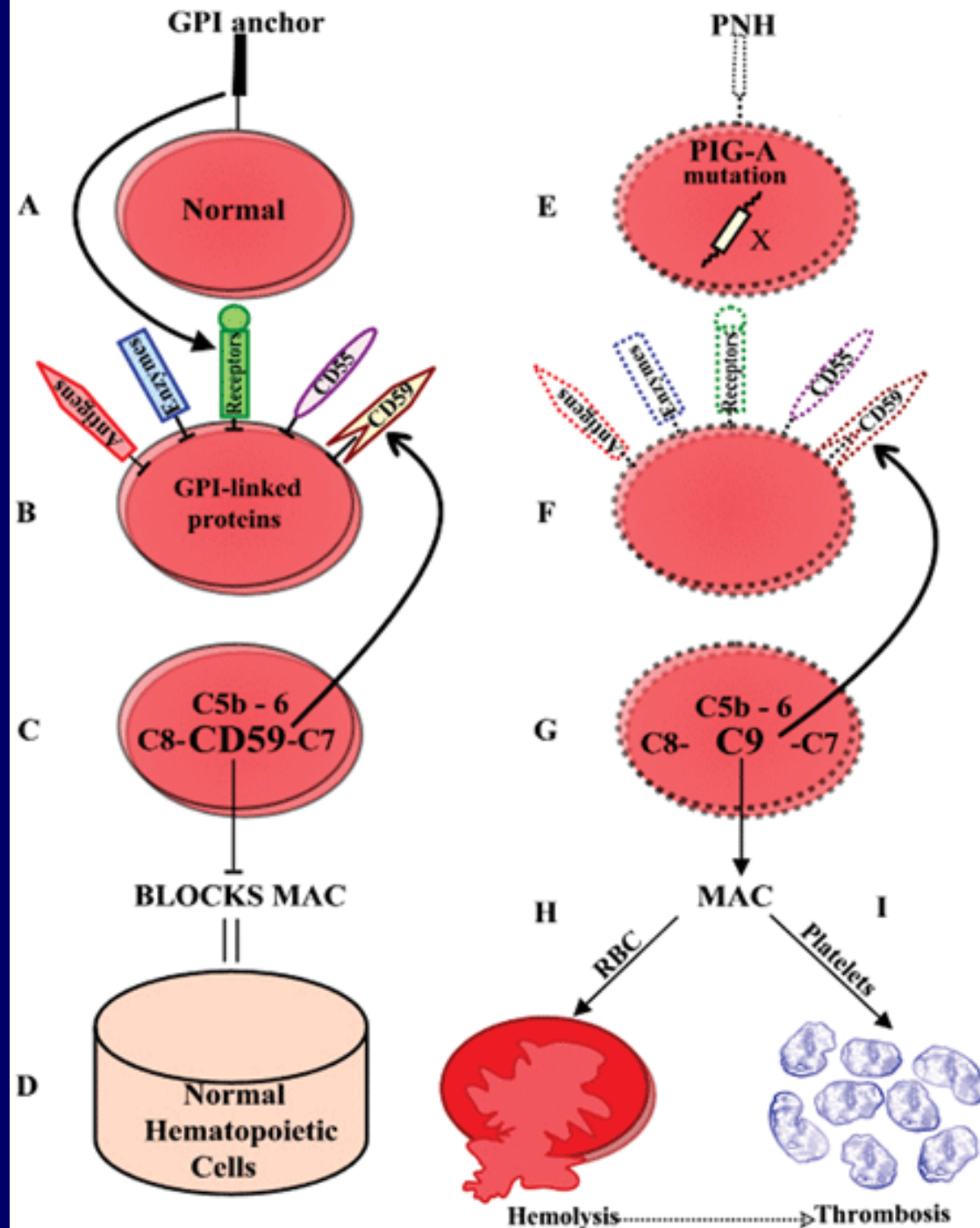
- produkt genu PIG-A je nutný k vytvoření glykosylfosfatidové kotvy (**GPI-Anchor**), na kterou se váží membránové bílkoviny, zodpovědné za tlumení aktivace komplementu.

Membránové bílkoviny:

MIRL (**CD59**) - membrane inhibitor of reactive lysis

DAF (**CD55**) - decay accelerating factor

C8B - **C8** binding protein



Paroxysmální noční hemoglobinurie - PNH 5.

Klinika: 3 syndromy

1/ Hemolytická anemie s rysy **intravaskulární hemolýzy**

(rtc ↑ LD ↑, haptoglobin ↓, Hb-urie, ale není lien ani hepar

2/ Trombózy neobvyklých žil -

- | | |
|-------------|--|
| jaterní | - Budd-Chiari sy (hepatomegalie, ascites) |
| abdominální | - NPB (infarkt střeva) |
| mozkové | - iktus (edém papily,. pseudo tumor CNS) |
| kožní | - rudé bolestivé noduly na rozsáhlé ploše - záda |

3/ Pancytopenie (= membránové defekty na všech krevních bb)

s projevy aplastické anémie

První projevy - hemolýza s Hb-urií po spánku (nejen v noční dobu)
hemolýzu spouští: infekce, menses, operace, vakcinace, ??

Paroxysmální noční hemoglobinurie - PNH 6.

Průběh

- chronický, medián přežití 10,3 roku
- morbidita závisí na:
 - frekvenci hemolýz
 - stupni vyčerpání (selhání) kostní dřeně
 - riziku trombofilního stavu (časté trombózy u cca 40 %)
- spontánní remise
- leukemická transformace PNH klonu (vzácně)

Příčina úmrtí :

- 1/ žilní tromboembolie
- 2/ selhání kostní dřeně

Paroxysmální noční hemoglobinurie - PNH 7.

Diagnostika:

průkaz hemolýzy:

~~Hamův acidifikační test - aktivace komplementu acidifikací~~

~~Hartmannův test - aktivace komplementu klasickou cestou~~

KO: anémie normocytární normochromní, rtc ↗, LAP ↘

dřeň: hyperplazie (nejčastěji) vs. aplazie

FACS: ery leu - **absence mebrán. proteinů** **CD 59, CD55**

moč: Hb-urie



Terapie: není kauzální; prednison, ATG, **HSCT..**

eculizumab

- MoAb proti C5 složce komplementu
- sníží frekvenci hemolýz

ZÍSKANÉ HEMOLYTICKÉ ANÉMIE NEIMUNNÍ

MECHANICKÉ A FYZIKÁLNÍ PŘÍČINY

vadná srdeční chlopeň
pochodová hemoglobinurie

mikroangiopatické hemolytické anémie

rozsáhlé popáleniny

METABOLICKÉ PŘÍČINY

laterní choroby, alkoholismus

hypofosfatémie

hereditární abetalipoproteinemie

podvýživa

nadbytek mědi, Wilsonova choroba

CHEMICKÉ LÁTKY

oxidační činidla, hadí jedy

INFEKCE

přímá infekce erytrocytů: malárie aj.

sepe (clostridium perfringens aj.)

leptospiry, borelie.

MIKROANGIOPATICKÉ HEMOLYTICKÉ ANÉMIE /1

MAHA = SKUPINA CHOROB:

1/ TTP – HUS

**Trombotická trombocytopenická purpura -
Hemolyticko uremický syndrom** (AdamTS13 deficit)

2/ **HELLP** sy (**H**emolysis **E**levated **L**iver enzymes **L**ow **P**latelet Count), preeklampsie, eklampsie

3/ Katastrofický antifosfolipidový syndrom

4/**Sekundární MAHA:**

DIC, vaskulitidy, akutní GN, po SCT, diseminované nádory, operace chlopní, AV malformace, sepse, léky – ticlopidin, infekce – Shigatoxin.
cytostatika: Mitomycin, Cisplatina, Bleo..

děti: *E coli* O157:H7, GI infekce - shigella, salmonella
non-GI Infekce

Red Blood Cell Fragmentation Hemolysis

MIKROANGIOPATICKÉ HEMOLYTICKÉ ANÉMIE ¹²

Postižení mikrovaskulatury

Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS)

Spojené s těhotenstvím:

Preeclampsie..eklampsie;

HELLP syndrom (hemolysis plus elevated liver enzymes plus low platelets)

Spojené s malignitou:

with or without mitomycin C treatment

Vaskulitidy: Polyarteritis, Wegener granulomatosis, acute glomerulonephritis, or *Rickettsia*-like Infections

Abnormální vaskulatura ledvin:

Malignant hypertension, acute glomerulonephritis, scleroderma, or allograft rejection, with or without cyclosporine treatment

Disseminated intravascular coagulation

Malignant hypertension

Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome

Atrioventriculární malformace

Kasabach–Merritt syndrome

Hemangioendotheliomas

Atrioventricular shunts for congenital and acquired conditions (e.g., stents, coils, transjugular intrahepatic portosystemic shunt, Levine shunts)

Srdeční abnormality

Replaced valve, prosthesis, graft, or patch

Aortic stenosis or regurgitant jets (e.g., in ruptured sinus of Valsalva)

Léky: Cyclosporine, mitomycin, ticlopidine, tacrolimus, or cocaine

MIKROANGIOPATICKÉ HEMOLYTICKÉ ANÉMIE /3

Příčina TTP- HUS: deficit ADAMTS13

(A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 repeats)

Role ADAMTS13: štěpí vWF = brání vzniku vysoce trombogenních multimerů vWF složených z destiček a endotelií

Formy deficitu ADAMTS13

: získaná (sporadická) forma = autoprotilátky

: vrozená (vzácně).. hetero- homozygotní mutace genu ADAMTS13

Prognostický význam stanovení hladiny ADAMTS13 Ag

↓ ADAMTS13 Ag v akutní fázi onemocnění = ↑ mortalita

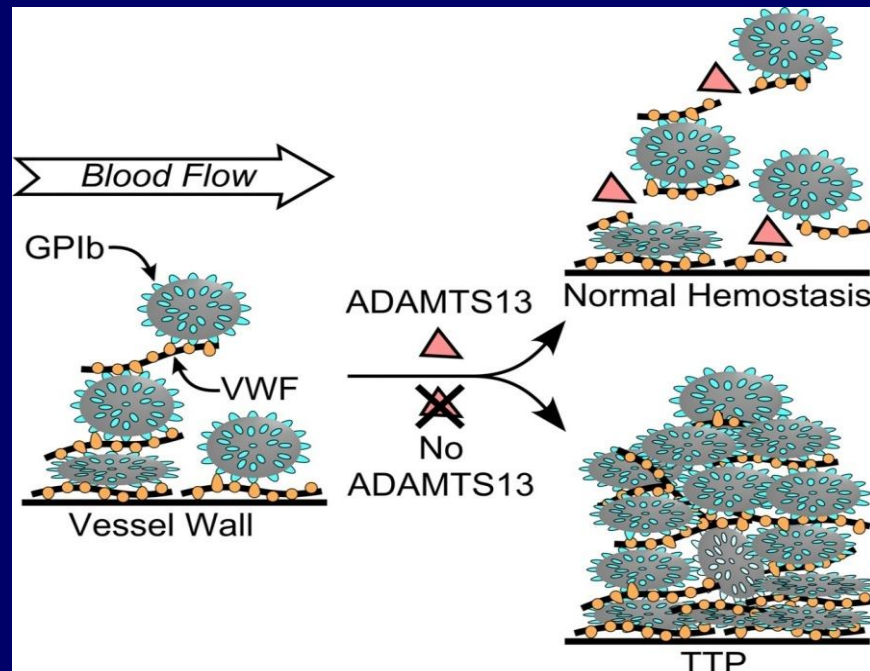
↑ hladina ADAMTS13 Ag = klinické zlepšení

TTP – HUS Trombotická thrombocytopenická purpura – Hemolyticko uremický syndrom /5

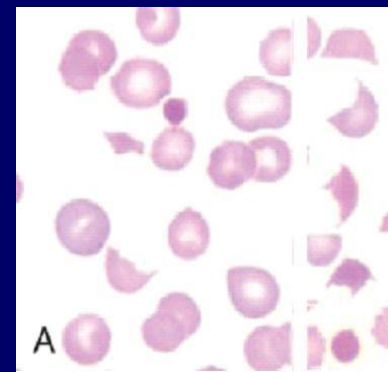
Funkční deficit ADAMTS-13

Metaloproteáza štěpí vysoce trombogenní ultravelké **multimery vWF**, které adherují na endotel, na ně se váží **destičky a tvoří agregáty**, které vedou ke vzniku mikrovaskulárních trombů (i bez poškození endotelu). Současně tvorba **fibrinových vláken** způsobí mechanické poškození ery =

schistocyty s projevy **intravaskulární hemolýzy** + současně aktivace koagulačního systému – DIC s **tvorbou mikrotrombů** v cirkulaci =
= **manifestní TTP**



schistocyty



TTP – HUS - klinický obraz /6

Dg

- + hemolytická anémie
- + trombocytopenie -
- + mikrotromby CNS -
- + akut. postižení ledvin -
- + horečky

anemický sy

+/- krvácení

iktus, křeče, cefalea

renální insuficience

- Laboratorní nález:

negativní Coombs



↑ bilirubin

↑ LDH

↓ haptoglobin

↑ schistocyty

↑ kreatinin, urea

Dovyšetření: elfo vWF - nález multimerů
molekul. genet - ADAMTS13 Ag deficit;
aktivita ADAMTS13 $\leq 5\%$

TTP – HUS - klinický obraz 17

- **Febrilie okolo 38°C**
- **Slabost, nevůle, únavnost (anémie)**
- **Poruchy vědomí**
 - somnolence
 - kvalitativní poruchy vědomí od dezorientace až po amenci •
- **GIT symptom** (průjem, nevolnost apod.)
- **Pobolívání kloubů**
- **Tmavá moč** (hematurie, hemoglobinurie)
- **Velmi variabilní další projevy** – podle postižení: otoky, hypertenze, hypotenze, srdeční selhávání, krvácivé projevy, křeče, infarkt myokardu

TTP – HUS - léčba^{/8}

Terapii zahajujeme bezodkladně po dg. TTP/aHUS

pro základní dg. TTP/aHUS stačí:

klinika

anamnéza

KO + schistocyty

LDH

průkaz MAHA = negativní Coombsův test
+ volný HGB
+ haptoglobin

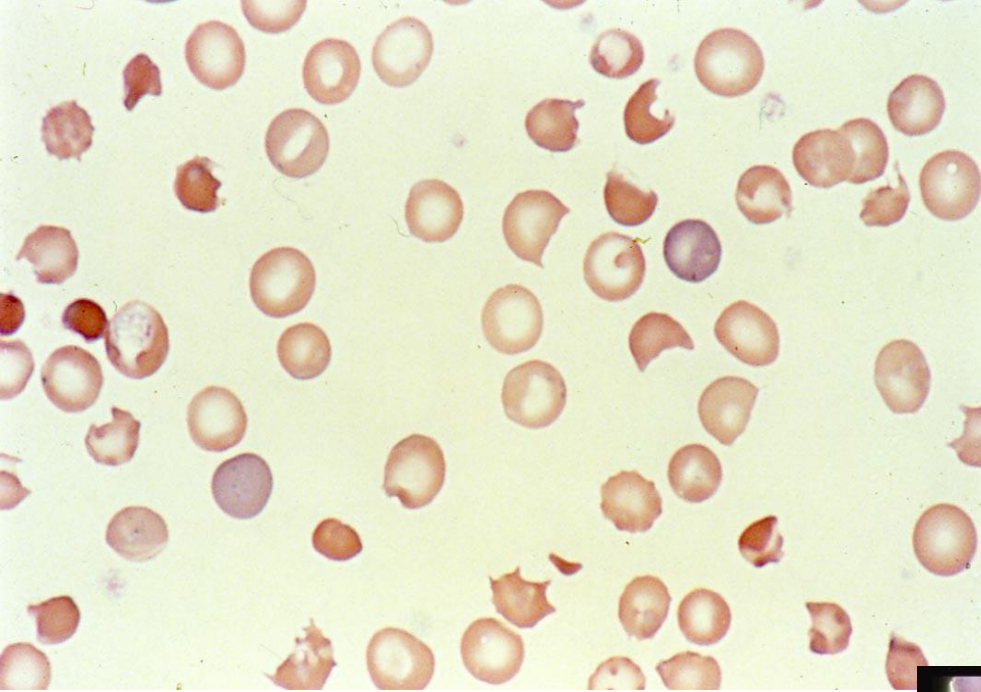
TTP – HUS - léčba¹⁹

Dokud TTP není vyloučena, nutné léčit jako TTP:

1/ urgentní

- a/ substituce čerstvou zmraženou plasmou =
optimálně výměnná plazmaferéza (30-50 ml/kg/den)
- b/ kortikoidy (methylprednisolon 2mg/kg/den iv.)
- c/ transfuze trombocytů
- d/ CVVH při indikaci k náhradě renálních funkcí
- e/ antikoagulancia
- f/ transfuze erytrocytů.

2/ léčba vyvolávající příčiny



schistocyt



MIKROANGIOPATICKÉ HEMOLYTICKÉ ANÉMIE

Mezi klinické projevy TTP- HUS **NEPATŘÍ**

- 1/ hemolytická anémie
- 2/ subikterus / ikterus
- 2/ krvácení z trombocytopenie
- 3/ cefalea ... křeče... iktus ...
- 4/ dysurie
- 5/ anemický syndrom

MIKROANGIOPATICKÉ HEMOLYTICKÉ ANÉMIE

Mezi základní léčebná opatření při TTP/HUS **PATŘÍ:**

- 1/ substituce čerstvou zmraženou plasmou
- 2/ kortikosteroidy
- 3/ výměnná plazmaferéza
- 4/ antikoagulancia
- 5/ body 1-4