



# KAZUISTIKA

## Trombotická trombocytopenická purpura & Hemolyticko-uremický syndrom

MUDr. Prokop Vodička

I. interní klinika VFN a I.LF UK

# Anamnéza

**Muž, 33 let.**

**OA** Diabetes mellitus I. typu

**FA** Novorapid, Detemir

**PA** Administrativa

**AA** Negativní

**RA** Negativní

**EA** Negativní

# Nynější onemocnění

**20. 6. 2017**

Prekolapsový stav, malátnost, ale jinak, než při hypoglykémii.

Hůře se mu mluvilo a neovládal pravou ruku.

Nově pozoruje tvorbu hematomů po aplikaci inzulínu.

**27. 6. 2017**

Obdobné obtíže, pravostranná neurologická symptomatika, volal RZP.

Přijat na Neurologickou kliniku VFN pro suspektní CMP.

Při příjmu již bez topického neurologického nálezu.

# Nynější onemocnění

27. 6. 2017

Zobrazovací metody: statim CT mozku (bez nálezu), USG karotid (bez nálezu)

Laboratorní nález:

- Trombocyty  $40 \times 10^9/l$
- Hemoglobin 80 g/l
- Známky hemolýzy: bilirubin 30  $\mu\text{mol/l}$ ,  
LDH 7.3  $\text{ukat/l}$ , haptoglobin  $< 0.06 \text{ g/l}$

# Nynější onemocnění

27. 6. 2017

Zobrazovací metody: statim CT mozku (bez nálezu), USG karotid (bez nálezu)

Laboratorní nález:

- Trombocyty  $40 \times 10^9/l$
- Hemoglobin 80 g/l
- Známky hemolýzy: bilirubin 30  $\mu\text{mol/l}$ ,  
LDH 7.3  $\text{ukat/l}$ , haptoglobin  $< 0.06 \text{ g/l}$

**Evansův syndrom ?**

= Imunní trombocytopenická purpura  
+ Autoimunitní hemolytická anemie

# Nynější onemocnění

27. 6. 2017

Zobrazovací metody: statim CT mozku (bez nálezu), USG karotid (bez nálezu)

Laboratorní nález:

- Trombocyty  $40 \times 10^9/l$
- Hemoglobin 80 g/l
- Známky hemolýzy: bilirubin 30  $\mu\text{mol/l}$ ,  
LDH 7.3  $\text{ukat/l}$ , haptoglobin  $< 0.06 \text{ g/l}$
- Coombsův test negativní

**Evansův syndrom ?**

= Imunní trombocytopenická purpura  
+ Autoimunitní hemolytická anemie

# Nynější onemocnění

27. 6. 2017

Zobrazovací metody: statim CT mozku (bez nálezu), USG karotid (bez nálezu)

Laboratorní nález:

- Trombocyty  $40 \times 10^9/l$
- Hemoglobin 80 g/l
- Známky hemolýzy: bilirubin 30  $\mu\text{mol/l}$ ,  
LDH 7.3  $\text{ukat/l}$ , haptoglobin  $< 0.06 \text{ g/l}$
- Coombsův test negativní

**Evansův syndrom ?**

= Imunní trombocytopenická purpura  
+ Autoimunitní hemolytická anemie

# Nynější onemocnění

27. 6. 2017

Zobrazovací metody: statim CT mozku (bez nálezu), USG karotid (bez nálezu)

Laboratorní nález:

- Trombocyty  $40 \times 10^9/l$
- Hemoglobin 80 g/l
- Známky hemolýzy: bilirubin 30  $\mu\text{mol/l}$ ,  
LDH 7.3  $\text{ukat/l}$ , haptoglobin  $< 0.06 \text{ g/l}$
- Coombsův test negativní

**TTP**



# Nynější onemocnění

27. 6. 2017

Zobrazovací metody: statim CT mozku (bez nálezu), USG karotid (bez nálezu)

Laboratorní nález:

- Trombocyty  $40 \times 10^9/l$
- Hemoglobin 80 g/l
- Známky hemolýzy: bilirubin 30  $\mu\text{mol/l}$ ,  
LDH 7.3  $\text{ukat/l}$ , haptoglobin  $< 0.06 \text{ g/l}$
- Coombsův test negativní

**TTP**

Velmi vzácné onemocnění  
1-13 případů / 1.000.000 obyv.

# Příznaky TTP

**I. Horečky**

**II. Neurologická symptomatologie (přechodná)**

**III. Trombocytopenie s krvácivými projevy**

**IV. Mikroangiopatická hemolytická anemie**

**V. Poškození ledvin**

Renální funkce u pacienta: urea 4.3 mmol/l, kreatinin 72 umol/l

*Všechny příznaky najednou se vyskytují velice vzácně.*

# Patogeneze TTP

Norma

metaloproteináza  
**ADAMTS13**

vWF



Endotel

# Patogeneze TTP

**Deficit**

metaloproteináza  
**ADAMTS13**

**Získaná forma**

protilátka proti ADAMTS13

95 % všech TTP

Primární x sekundární

**Hereditární forma**

mutace genu pro ADAMTS13

5 % všech TTP

1/2 dg. již v dětství

**Norma**

metaloproteináza  
**ADAMTS13**

vWF



Endotel

# Patogeneze TTP

Deficit

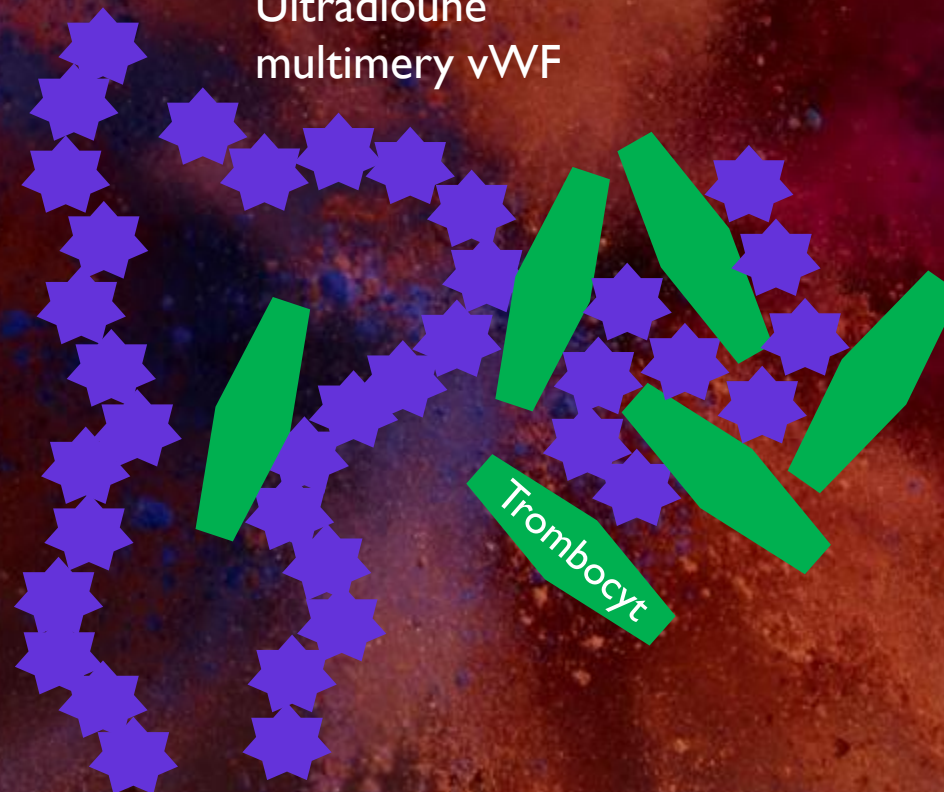
metaloproteináza  
**ADAMTS13**

Ultradlouhé  
multimery vWF

vWF

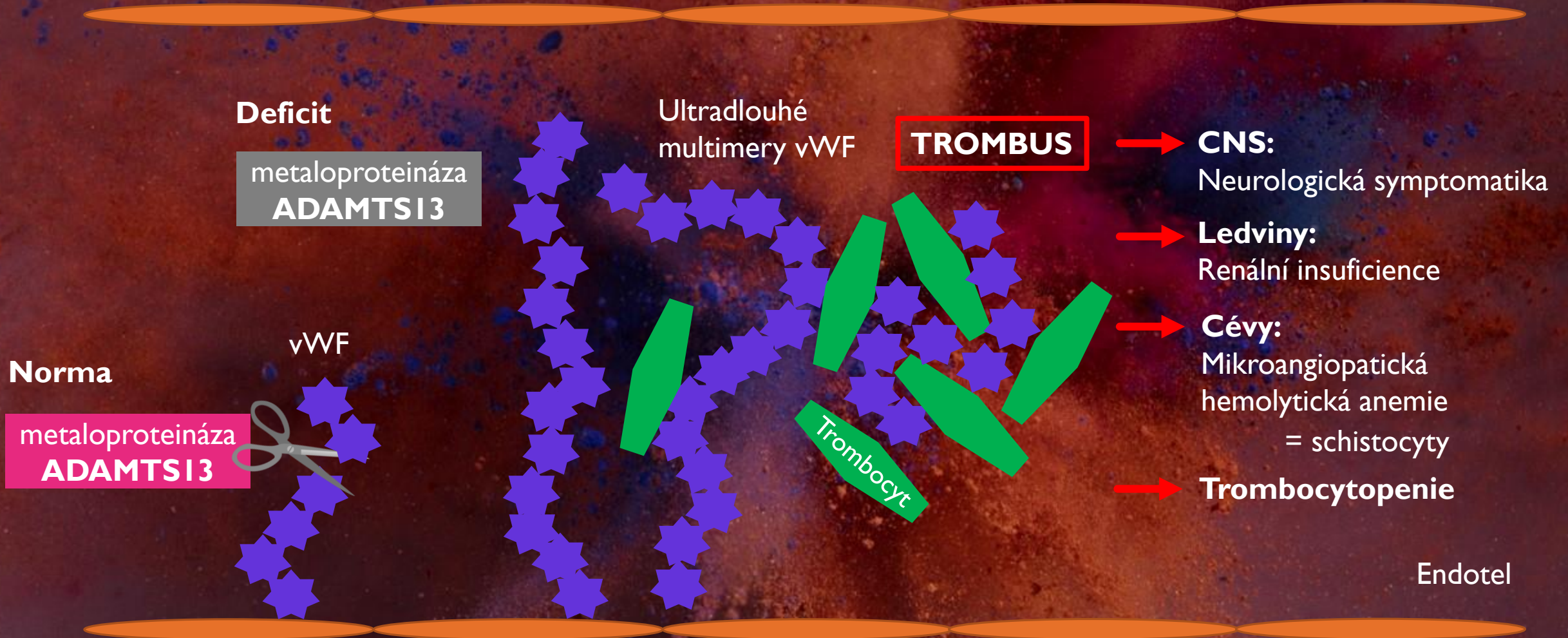
Norma

metaloproteináza  
**ADAMTS13**



Endotel

# Patogeneze TTP

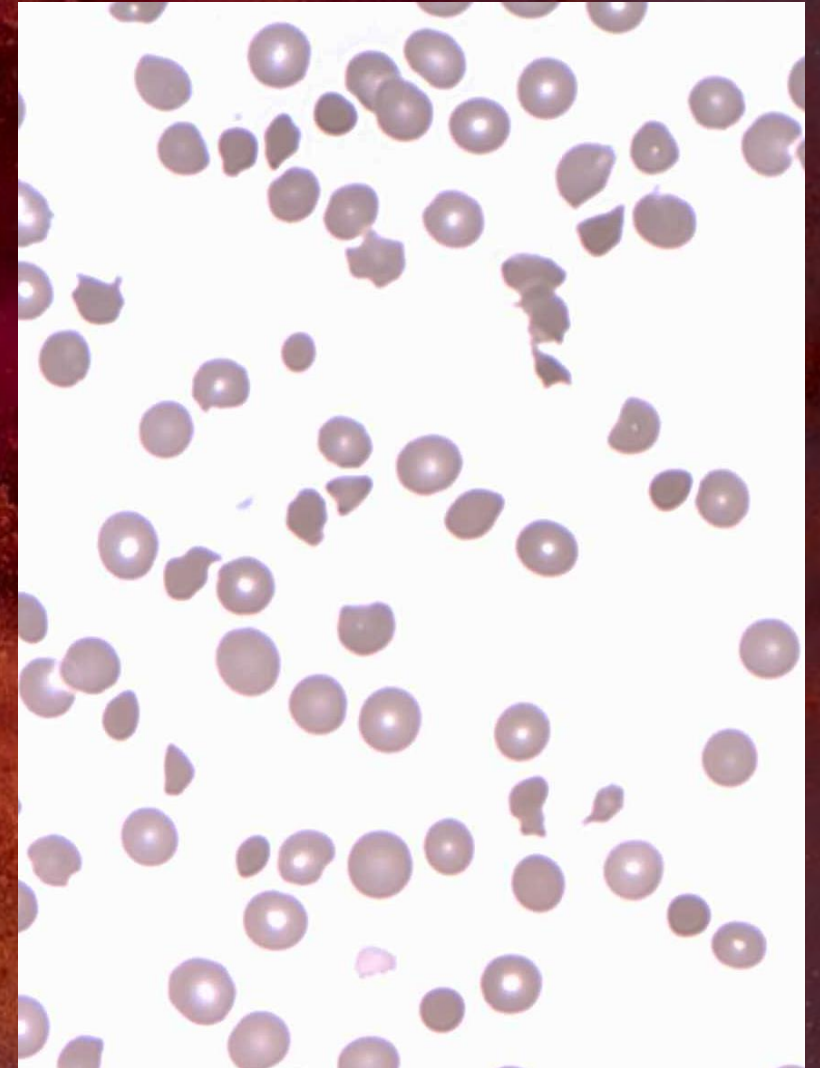


# Diagnostika TTP

Klinické příznaky (viz výše)

Laboratorní diagnostika

- krevní obraz vč. manuálního diferenciálního rozpočtu
- renální funkce
- známky hemolýzy  
(bilirubin, LDH, haptoglobin)
- Coombsův test negativní
- stanovení aktivity ADAMTS13  
(fluorescenční detekce štěpení vWF)



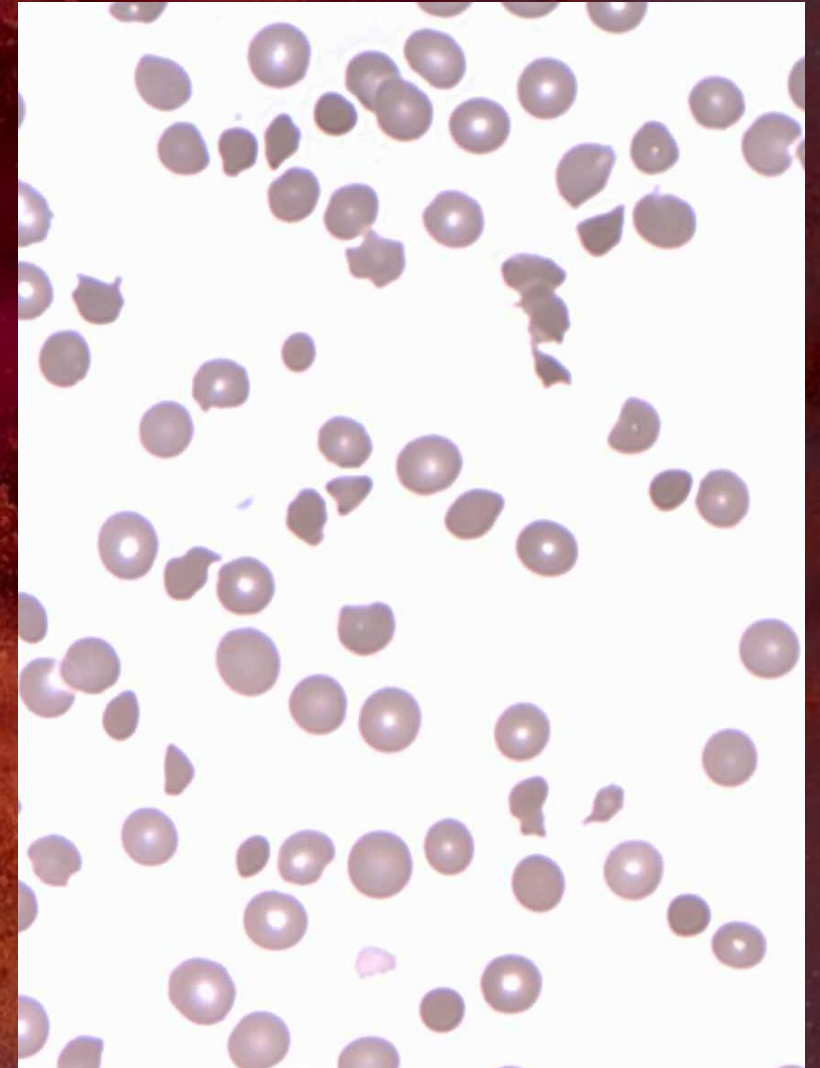
# Diagnostika TTP

Klinické příznaky (viz výše)

Laboratorní diagnostika

- krevní obraz vč. manuálního diferenciálního rozpočtu
- renální funkce
- známky hemolýzy  
(bilirubin, LDH, haptoglobin)
- Coombsův test negativní
- stanovení aktivity ADAMTS13  
(fluorescenční detekce štěpení vWF)

Postačuje  
k zahájení  
terapie





# Terapie a prognóza TTP

*Urgentní stav, nutné okamžité zahájení terapie.*

*Neléčená TTP = 90% smrtnost. Léčená TTP < 10% smrtnost.*

## Podání mražené krevní plazmy

(pouze jako bridge k plazmaferéze)

## Výměnné plazmaferézy

(do normalizace počtu trombocytů  
a schistocytů, vymizení známek hemolýzy,  
vymizení neurologické symptomatologie)

## Imunosuprese kortikoidy

(u získané formy)

# Terapie a prognóza TTP

*Urgentní stav, nutné okamžité zahájení terapie.*

*Neléčená TTP = 90% smrtnost. Léčená TTP < 10% smrtnost.*

## Podání mražené krevní plazmy

(pouze jako bridge k plazmaferéze)

## Výměnné plazmaferézy

(do normalizace počtu trombocytů a schistocytů, vymizení známek hemolýzy, vymizení neurologické symptomatologie)

**30. 6. – 14. 7. 2017**

**9 sezení**

## Imunosuprese kortikoidy

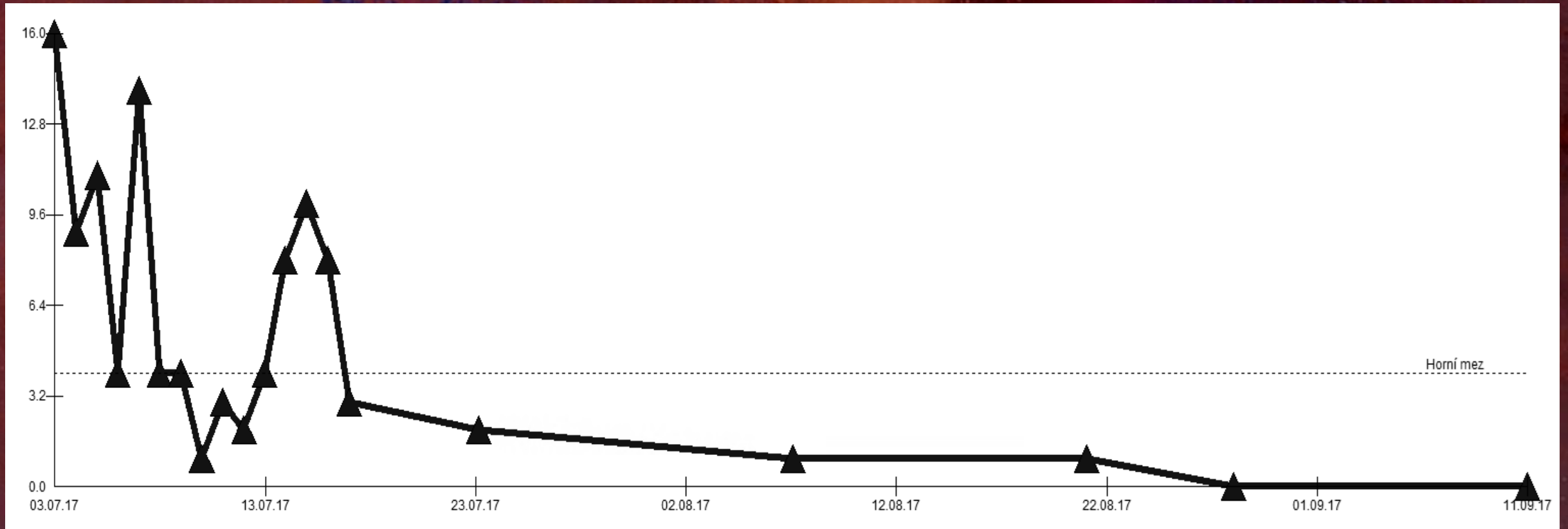
(u získané formy)

**od 30. 6. 2017**

**Prednison**

# Terapie a prognóza TTP

## Mikroangiopatická hemolytická anemie (vývoj schistocytů)



# Další průběh TTP

16.9.2019

Přichází po 1.5 roce, kdy nechodil na kontroly (důvod: non-compliance).

Několik dní se mu objevují spontánně hematomy, jiné obtíže neje.

## Laboratorní parametry

- Hemoglobin 90 g/l; Trombocyty  $23 \times 10^9/l$ ; Schistocyty 27 ‰.
- Bilirubin 60.9  $\mu\text{mol/l}$ ; LDH 12.1  $\text{ukat/l}$ . Coombsův test negativní.

# Další průběh TTP

16.9.2019

Přichází po 1.5 roce, kdy nechodil na kontroly (důvod: non-compliance).  
Několik dní se mu objevují spontánně hematomy, jiné obtíže nejeví.

## Laboratorní parametry

- Hemoglobin 90 g/l; Trombocyty  $23 \times 10^9/l$ ; Schistocyty 27 ‰.
- Bilirubin 60.9  $\mu\text{mol/l}$ ; LDH 12.1  $\text{ukat/l}$ . Coombsův test negativní.



**RELAPS TTP**

# Další průběh TTP

16. 9. 2019

Přichází po 1.5 roce, kdy nechodil na kontroly (důvod: non-compliance).

Několik dní se mu objevují spontánně hematomy, jiné obtíže nejuje.

## Laboratorní parametry

- Hemoglobin 90 g/l; Trombocyty  $23 \times 10^9/l$ ; Schistocyty 27 %.
- Bilirubin 60.9 umol/l; LDH 12.1 ukat/l. Coombsův test negativní.



**RELAPS TTP**



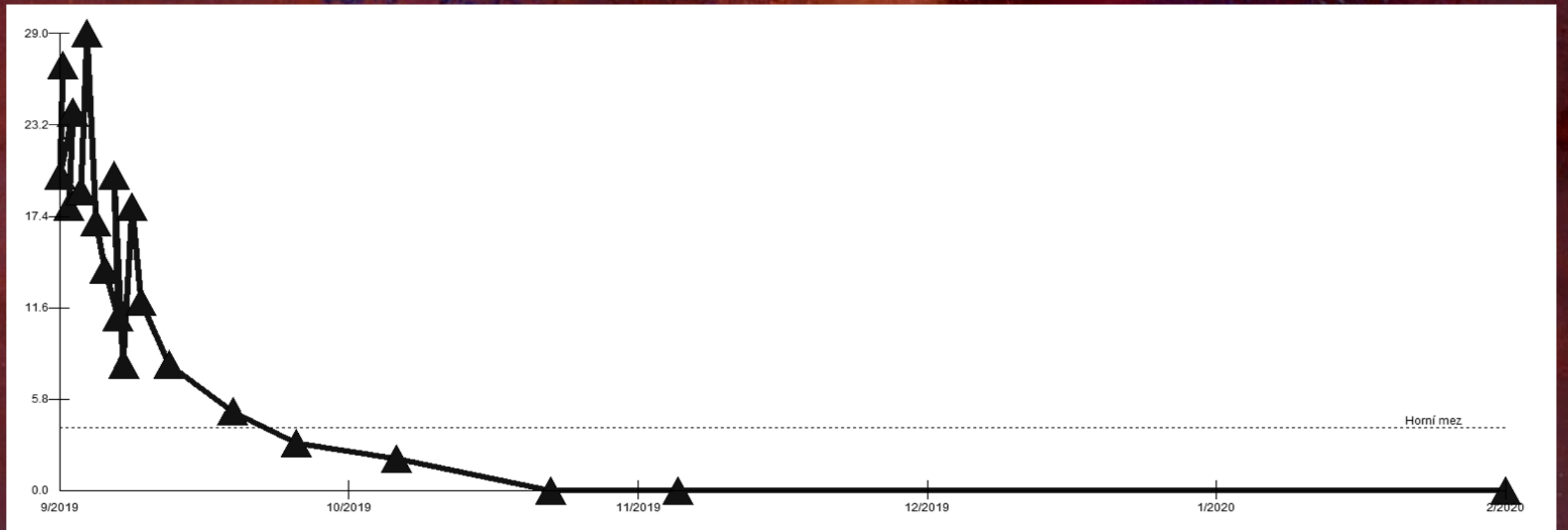
**16. 9. – 26. 9. 2017  
8 x plazmaferéza**



**16. 9. kortikoidy**

# Další průběh TTP

## Vývoj schistocytů



# Další průběh TTP

24. 2. 2020

Poslední kontrola

**Klinicky** bez obtíží

**Laboratorní parametry**

- Hemoglobin 152 g/l; Trombocyty  $228 \times 10^9/l$ ; Schistocyty 0 ‰.
- Bilirubin 7.6  $\mu\text{mol/l}$ ; LDH 2.4  $\text{ukat/l}$ .



**TRVÁ REMISE**



# Hemolyticko-uremický syndrom



# Hemolyticko-uremický syndrom

**Trombotická mikroangiopatie**

**Epidemiologie**

Děti 6.3 případů / 1.000.000 obyv.

Dospělí 1-3 příp. / 1.000.000 obyv.

# Hemolyticko-uremický syndrom

**Trombotická mikroangiopatie**

**Epidemiologie**

Děti 6.3 případů / 1.000.000 obyv.

Dospělí 1-3 příp. / 1.000.000 obyv.

**Dělení**

Typický (D+) HUS

Atypický (D-) HUS

# Hemolyticko-uremický syndrom

## Trombotická mikroangiopatie

## Epidemiologie

Děti 6.3 případů / 1.000.000 obyv.

Dospělí 1-3 příp. / 1.000.000 obyv.

## Dělení

~~Typický (D+) HUS~~

~~Atypický (D-) HUS~~

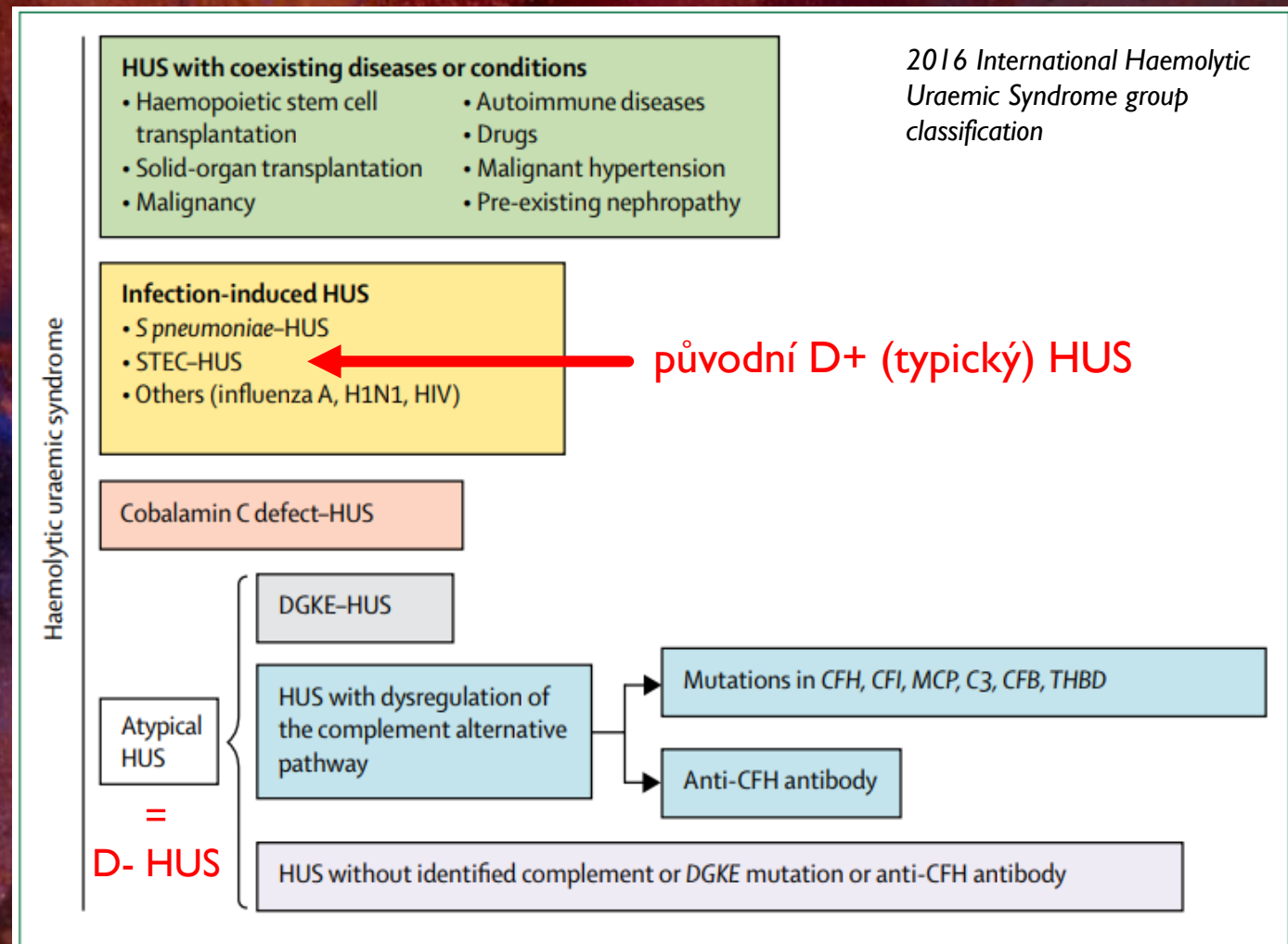


Figure 1: Classification of various forms of haemolytic uraemic syndrome

# Patogeneze HUS

poškození endotelu  
v glomerulech ledvin

# Patogeneze HUS

poškození endotelu  
v glomerulech ledvin

**Infekce:** STEC E. coli (D+ = průjem)  
Pneumokoková pneumonie  
Influenza, HIV, ...

**Porucha regulace alternativní  
cesty komplementu** (např. faktor H,  
protein MCP, gen pro faktor C3,...)

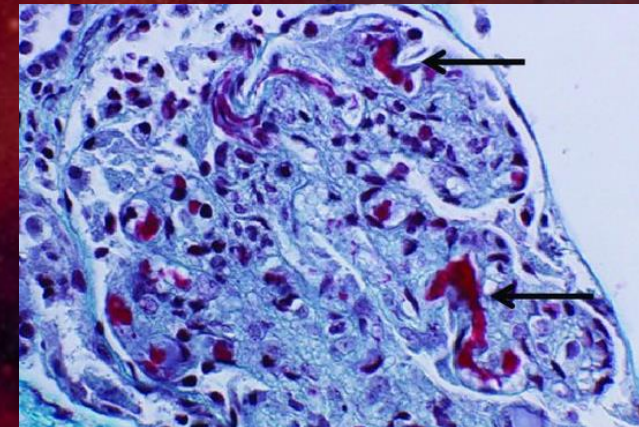
**Sekundární** (po ASCT, malignity, léky,  
autoimunitní onemocnění)

...

# Patogeneze HUS

poškození endotelu  
v glomerulech ledvin

trombotická  
mikroangiopatie



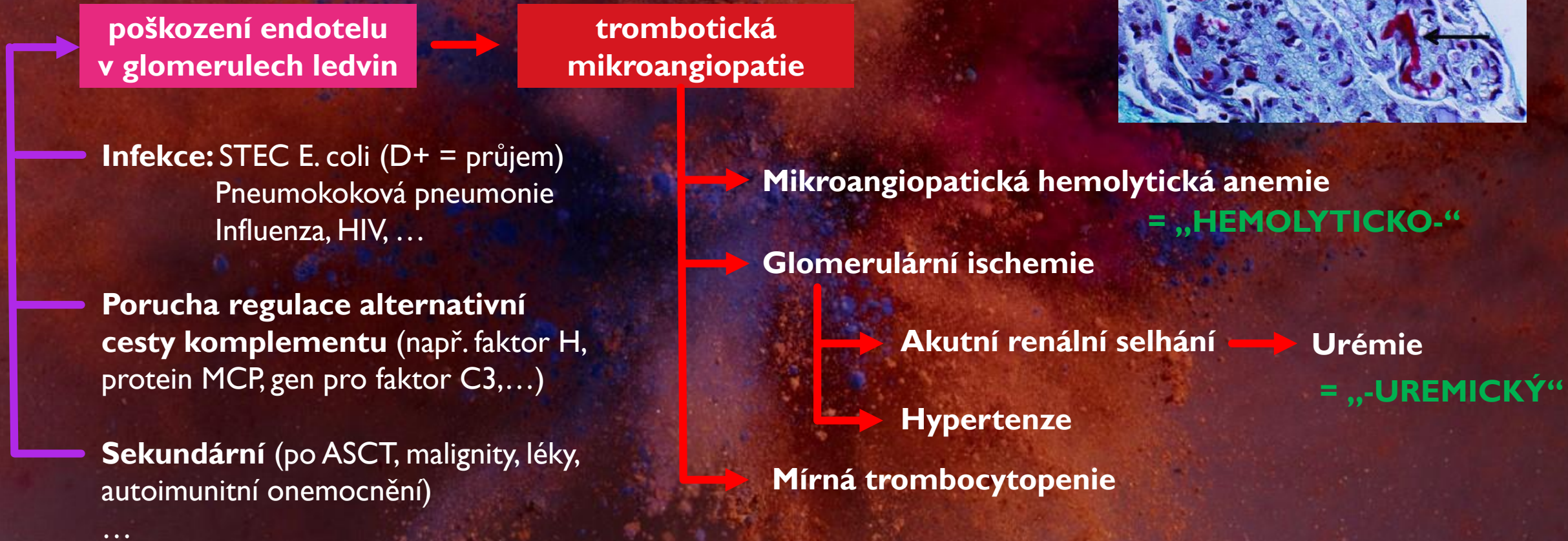
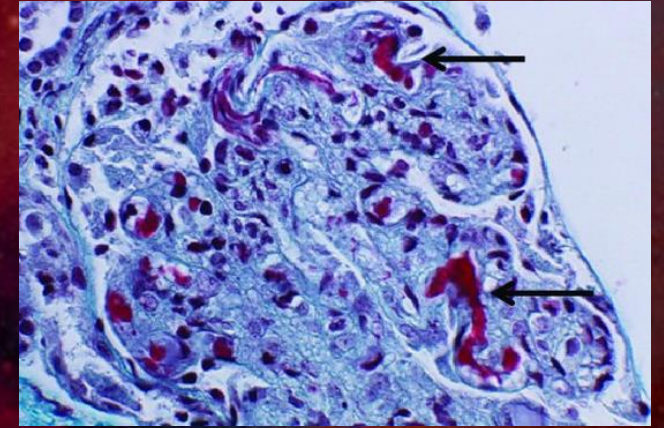
**Infekce:** STEC E. coli (D+ = průjem)  
Pneumokoková pneumonie  
Influenza, HIV, ...

**Porucha regulace alternativní  
cesty komplementu** (např. faktor H,  
protein MCP, gen pro faktor C3,...)

**Sekundární** (po ASCT, malignity, léky,  
autoimunitní onemocnění)

...

# Patogeneze HUS





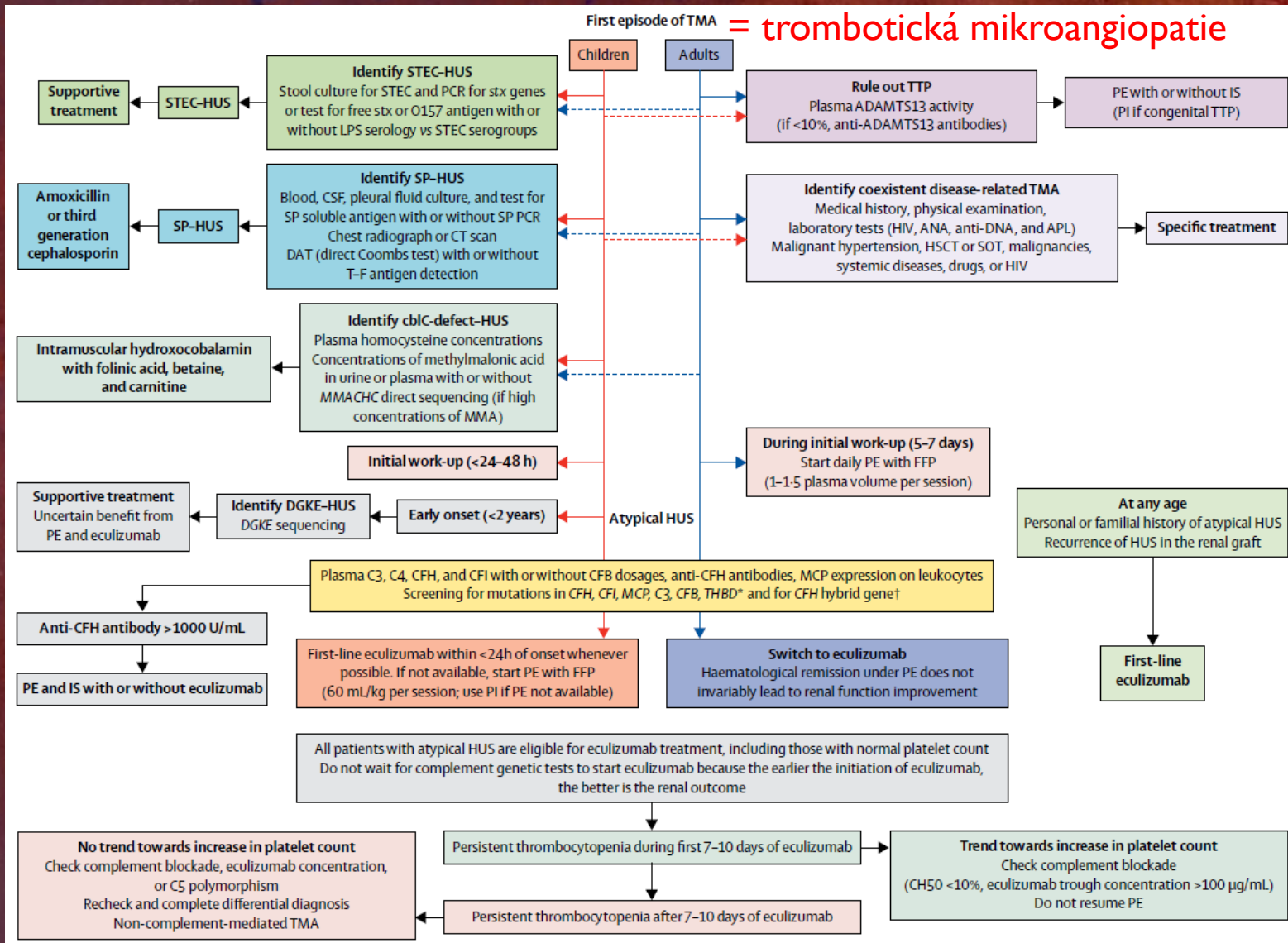
# Klinické příznaky HUS

Nespecifické (dušnost, únava, oligurie až anurie)

## Dle etiologie

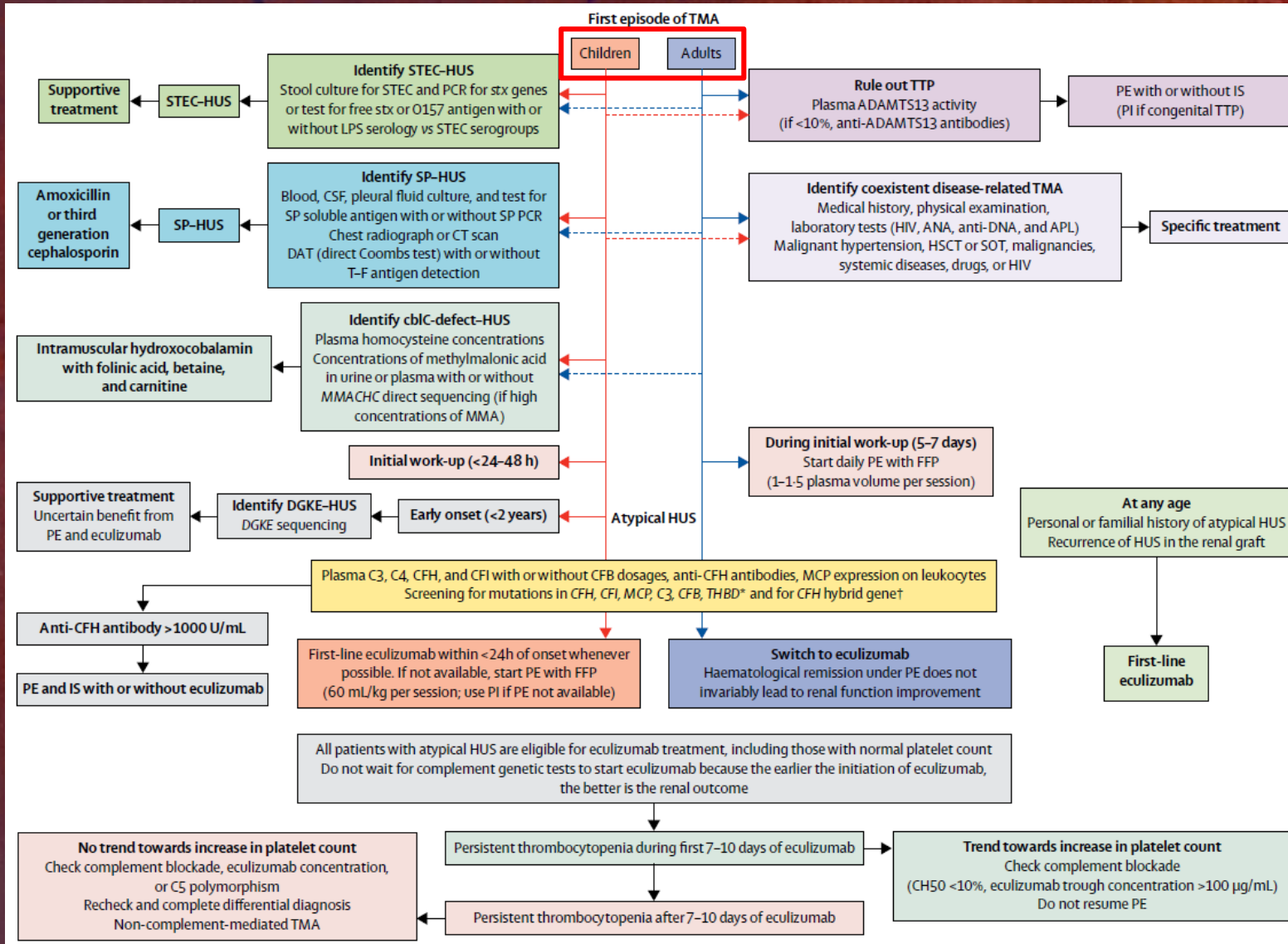
- průjmy (STEC produkující E. coli)
- pneumokoková pneumonie, sepse
- nádorová onemocnění
- autoimunity, ...

# Diagnostika a terapie HUS

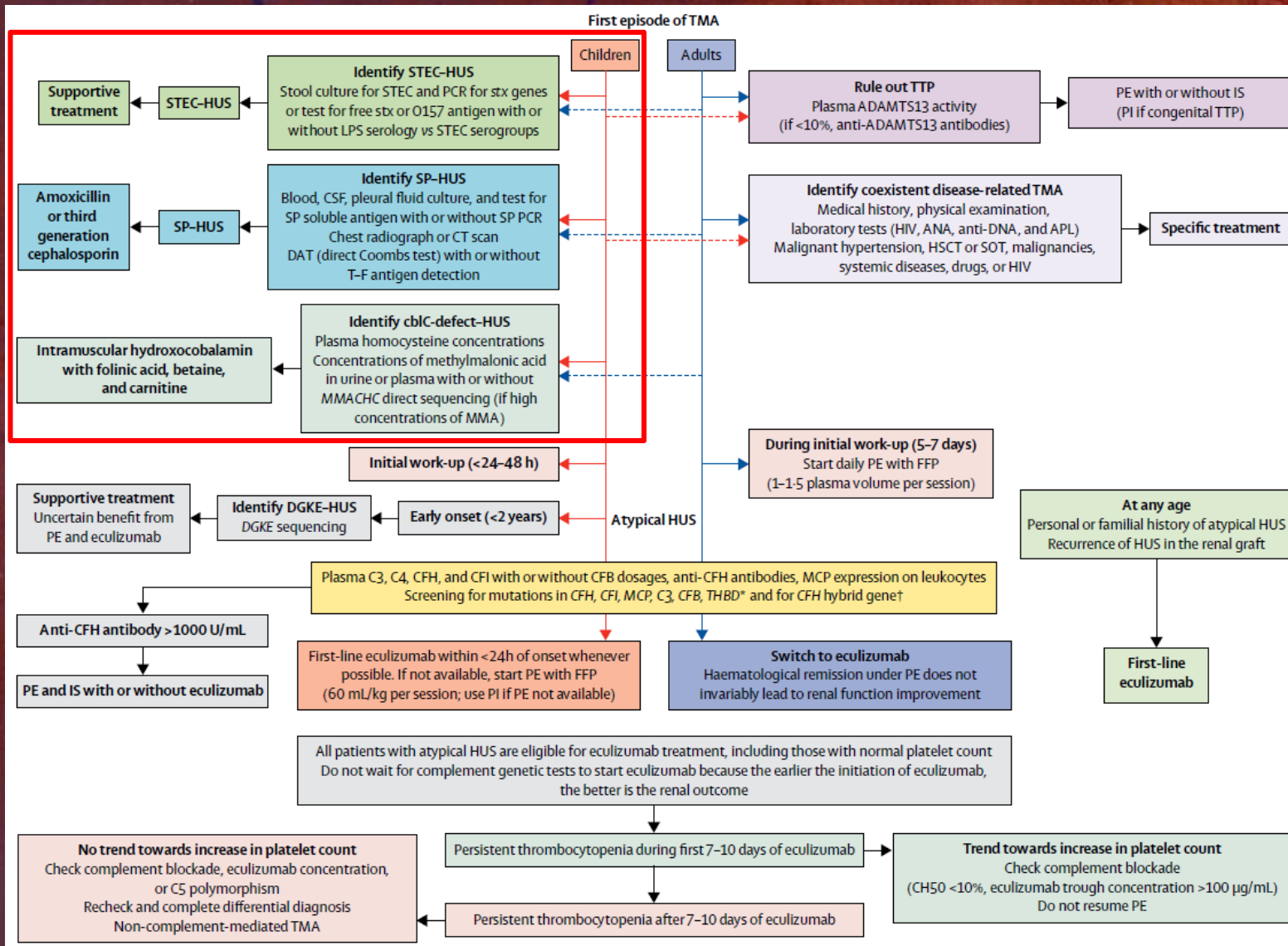


# Diagnostika a terapie HUS

Děti x Dospělí



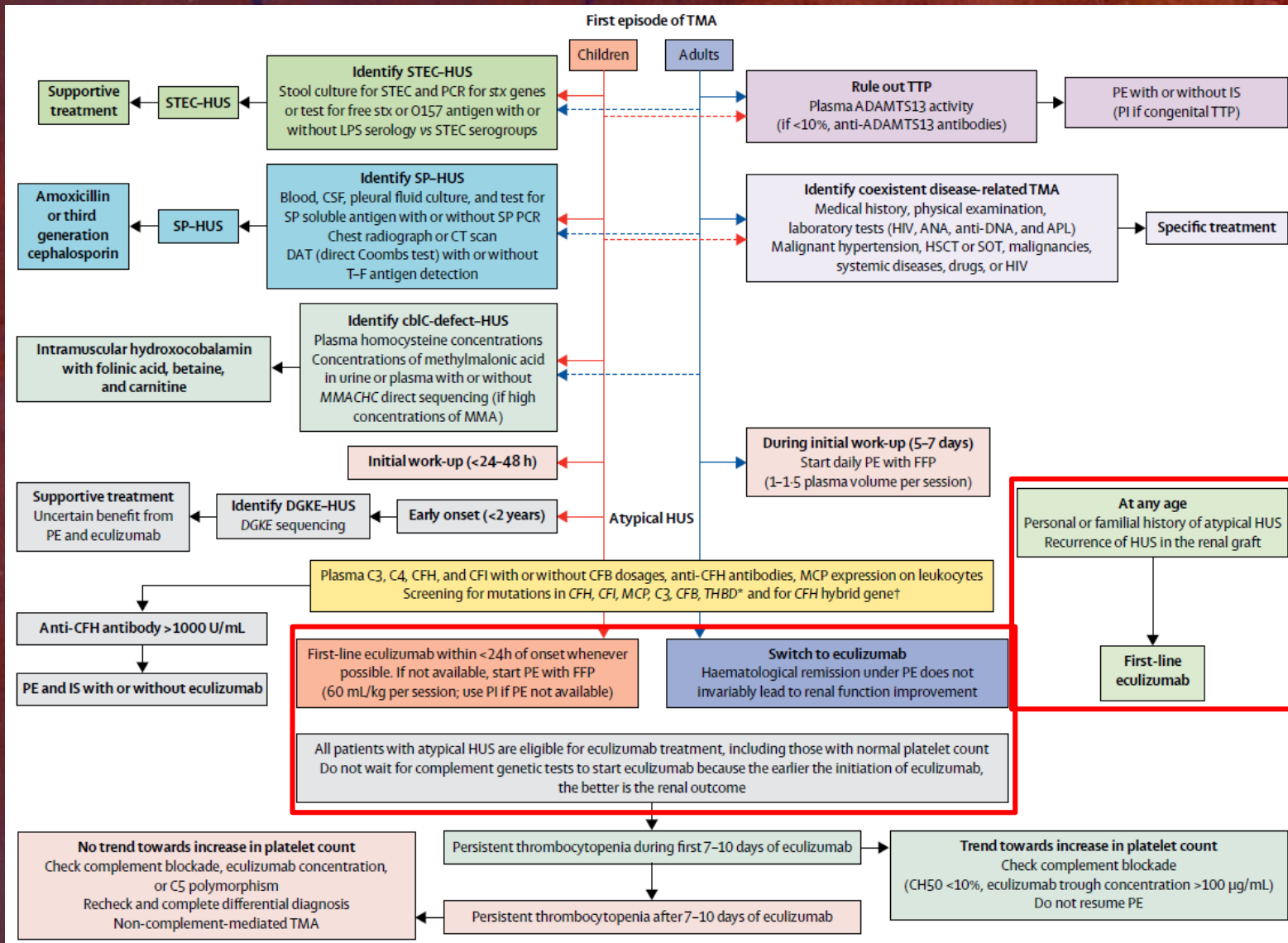
# Diagnostika a terapie HUS



## Děti

Kauzální terapie dle etiologie

# Diagnostika a terapie HUS



## Děti

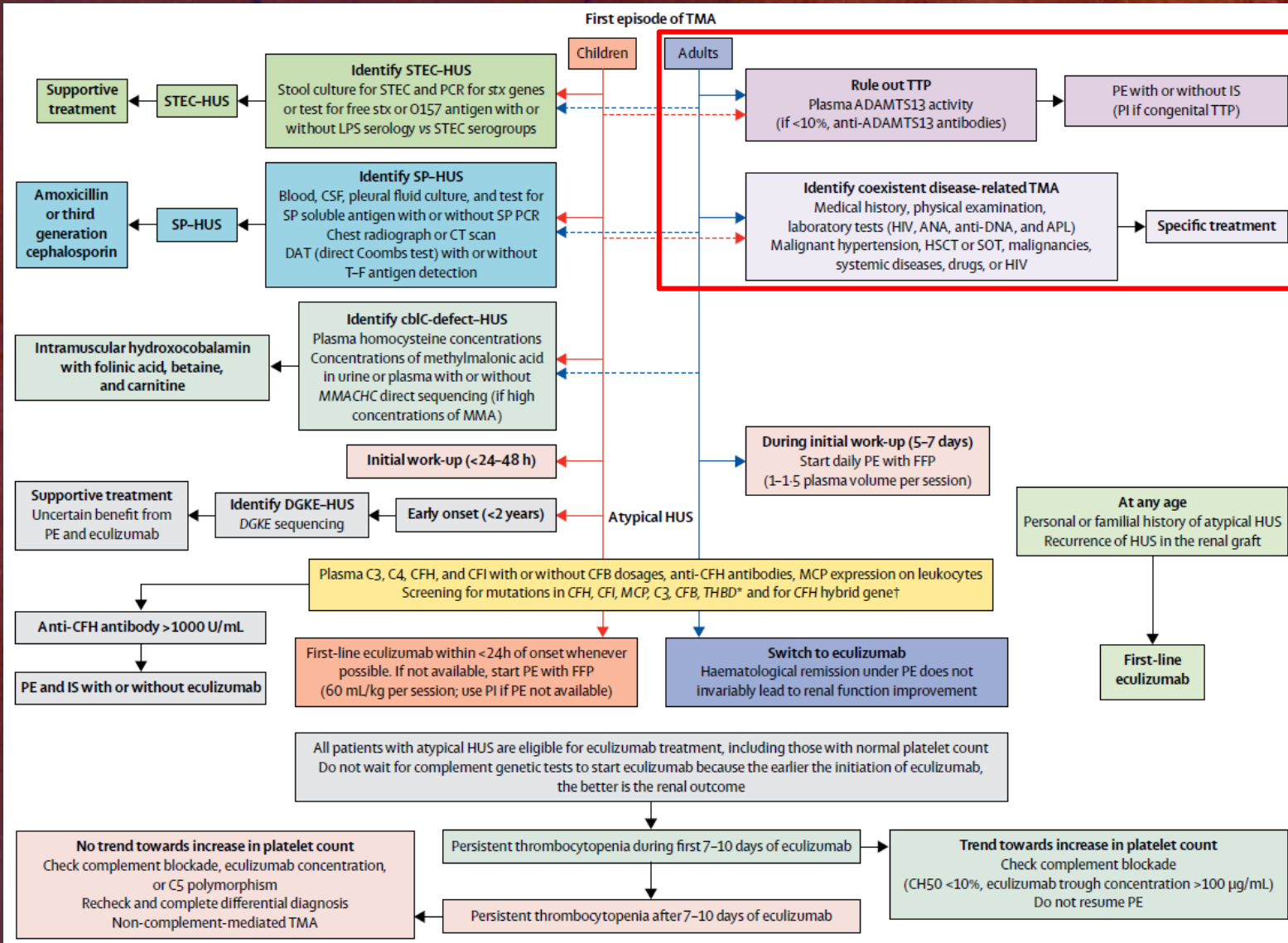
Kauzální terapie dle etiologie  
Atypický HUS

- Eculizumab

= revoluční terapie HUS

- inhibitor C5 složky komplementu

# Diagnostika a terapie HUS

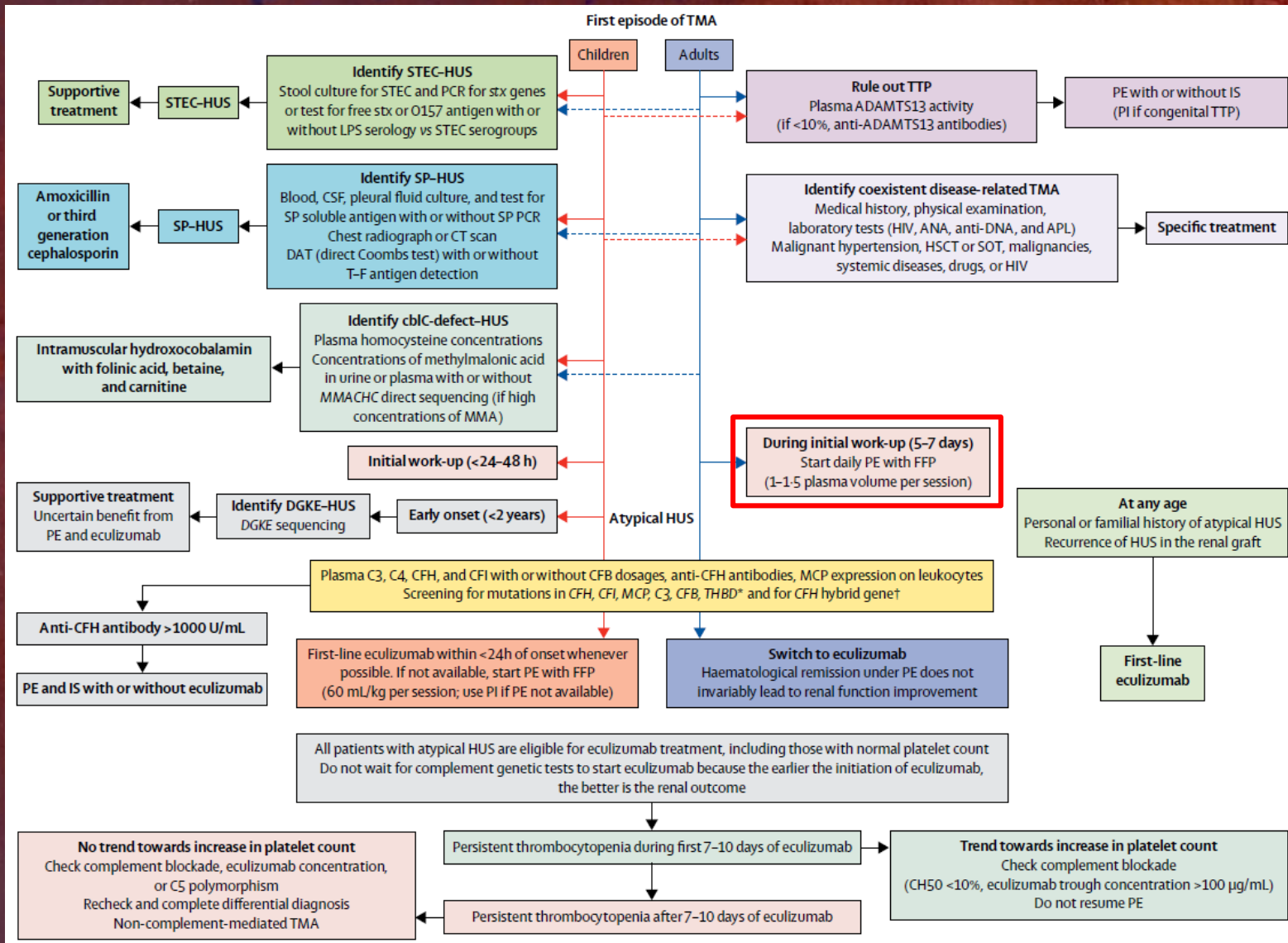


**Dospělí**

Vyloučit **TTP**

Komorbidity

# Diagnostika a terapie HUS



**Dospělí**

Vyloučit **TTP**

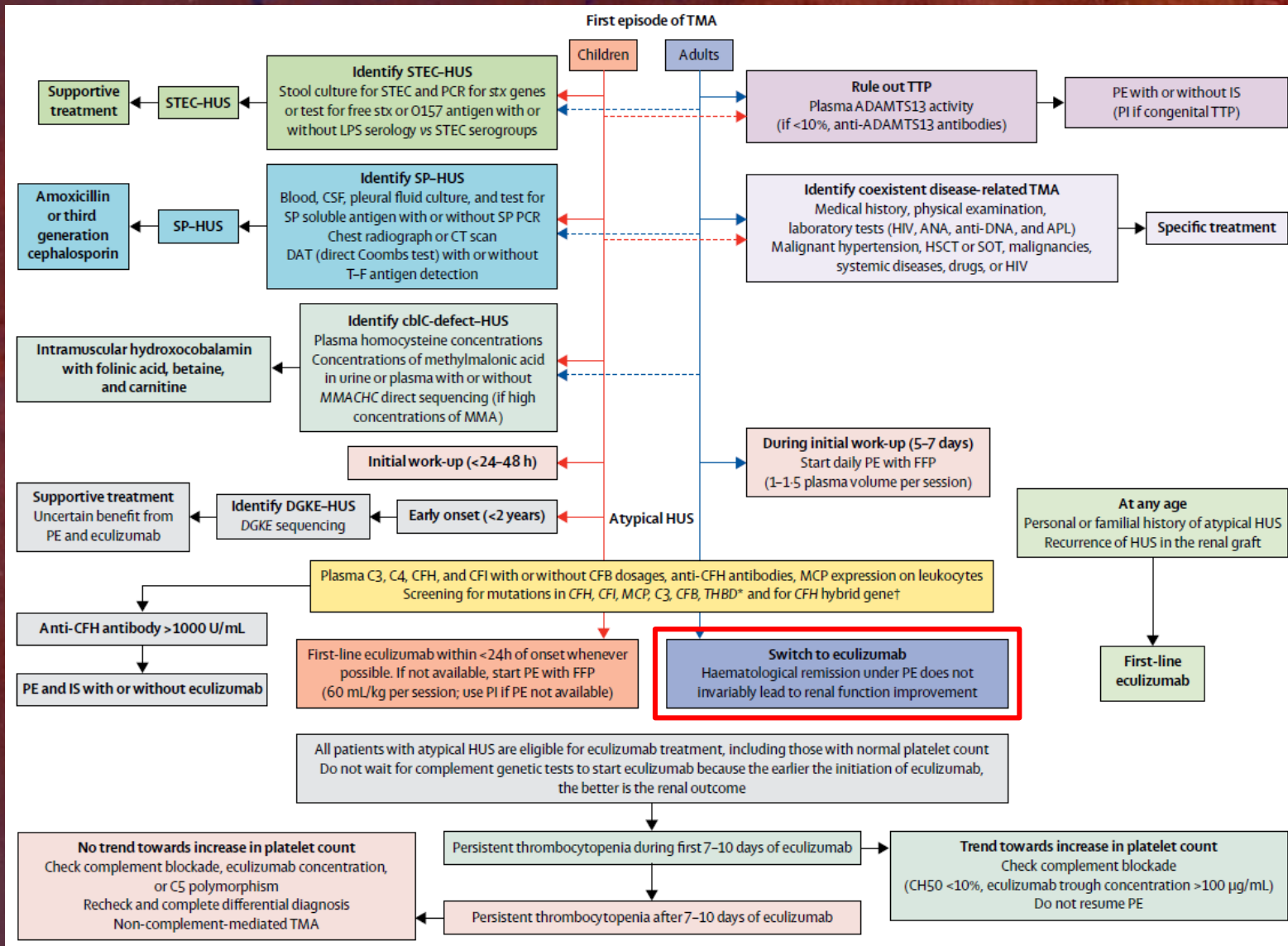
Komorbidity

**Během diagnostiky**

- Podání krevní plazmy

- Výměnné plazmaferézy

# Diagnostika a terapie HUS



## Dospělí

Vyloučit **TTP**

Komorbidity

Během diagnostiky

- Podání krevní plazmy

- Výměnné plazmaferézy

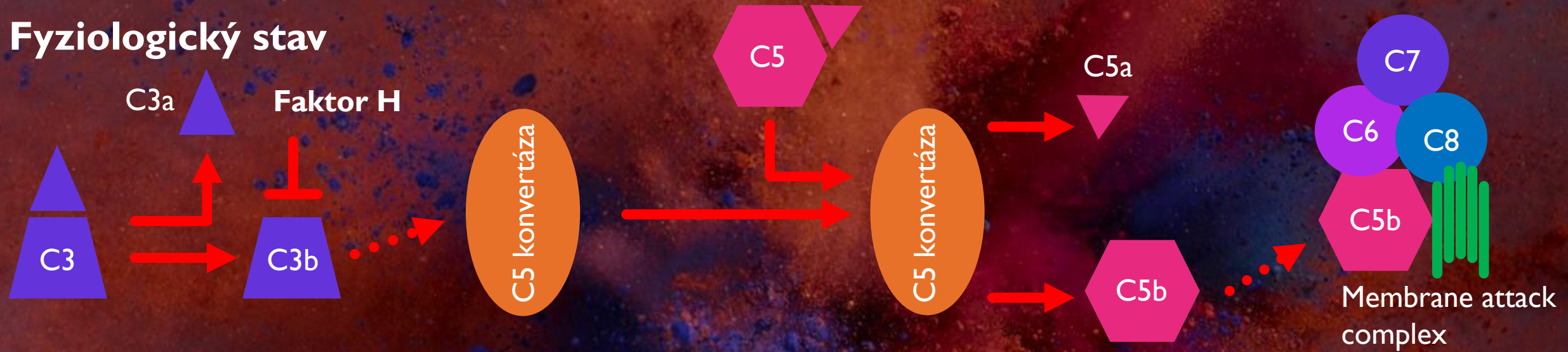
Atypický HUS

- Eculizumab

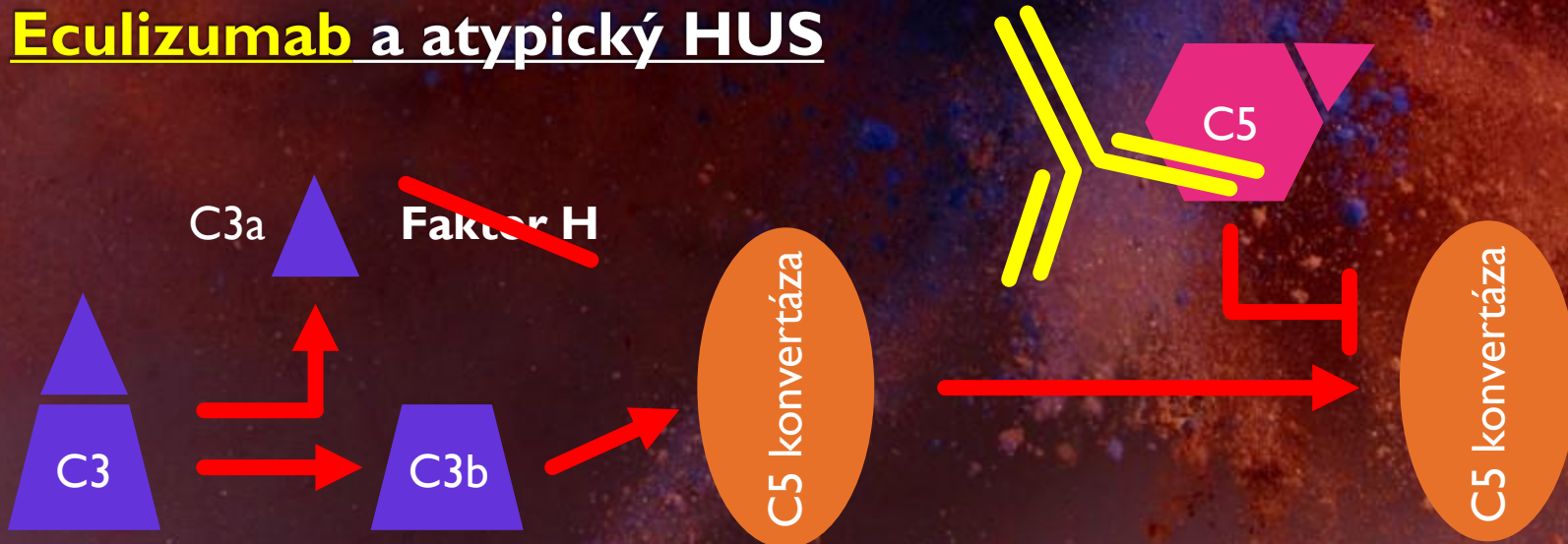


# Diagnostika a terapie HUS

## Fyziologický stav



## Eculizumab a atypický HUS



# Prognóza HUS

## Chronické renální selhání

### **Před eculizumabem:**

Děti 30-50 %

Dospělí 40-60 %

### **Eculizumab:**

Pod 15 %



Děkuji za pozornost