

Riziko rozvoje aHUS při *post partum* krvácení – má smysl podávat inhibitory komplementu?

Kaufeld JK, Kühne L, Schönermarck U, et al. Features of postpartum hemorrhage-associated thrombotic microangiopathy and role of short-term complement inhibition.

Kidney Int Rep 2024;9:919–928.

KLÍČOVÁ SLOVA: ekulizumab – hemolyticko-uremický syndrom – inhibitory komplementu – *post partum* krvácení – trombotické mikroangiopatie

Trombotické mikroangiopatie (TMA) se manifestují mechanickou hemolytickou anémií (negativní Coombsův test) s přítomností retikulocytózy a schistocytů v krevním nátěru a trombocytopenií. Zahrnují několik skupin onemocnění, z nich nejdůležitější a nejčastější jsou:

- ▮ trombotická trombocytopenická purpura (TTP), hereditární či získaná;
- ▮ TMA asociované s těhotenstvím (HELLP syndrom: hemolýza, elevované jaterní testy a trombocytopenie; preeklampsie; akutní těhotenská steatóza – AFLP);
- ▮ s infekcí asociovaný hemolyticko-uremický syndrom (HUS), kam patří zejména STEC-HUS (způsobený infekcí *Escherichia coli* produkující shiga toxin), neuraminidázový HUS (při pneumoniích způsobených kmeny *Streptococcus pneumoniae* produkujícími neuraminidázu) či při infekcích jako HIV, influenza, ale i SARS-CoV-2;
- ▮ atypický HUS (aHUS), který se dnes doporučuje označovat jako komplementem mediovaný HUS (CM-HUS) – základní roli zde hraje dysregulace komplementu;
- ▮ HUS způsobený deficitem kobalaminu a HUS při mutacích v genu pro diacylglycerol kinázu ϵ (DGKE);
- ▮ sekundární formy TMA/HUS (sHUS) doprovázející řadu patologických stavů (nádory, maligní hypertenze, autoimunitní choroby, stavy po transplantaci solidních orgánů či kostní dřeně) či spojené s podáváním léků (některá cytostatika, imunosupresiva, antiagregancia).

Transformace doporučení pro léčbu aHUS z netěhotných žen na ženy, kde k rozvoji TMA dojde během gravidity či *post partum*, je poněkud složitá. K rozvoji

aHUS během těhotenství (p-aHUS) může dojít kdykoli v jeho průběhu, ale typicky se objevuje kolem porodu či krátce po něm. Mezi spouštěcí mechanismy, které vedou k odmaskování genetického defektu v regulaci komplementové kaskády, nejčastěji patří poporodní krvácení (postpartum hemorrhage, PPH), preeklampsie či HELLP syndrom. Do spektra TMA asociovaných s graviditou patří ještě TTP, která se ale většinou manifestuje v prvních dvou trimestrech gravidity. Zatímco preeklampsie a HELLP syndrom komplikují zhruba 8 % gravidit, TTP u těhotných a p-aHUS jsou velmi vzácné a jejich výskyt se odhaduje na 1 : 25 000 gravidit.¹ Některá genetická varianta v genech kódujících proteiny regulující aktivaci komplementu se objeví u 41–86 % žen, u nichž se rozvine p-aHUS.^{2,3} Problémem těchto stavů je, že zejména na začátku rozvoje symptomů *post partum* TMA se výše zmíněné jednotky mohou překrývat (např. PPH a p-aHUS) anebo komplikovat další stavy asociovanými s trombocytopenií, jako je třeba diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC). Proto diferenciální diagnostika není vždy jednoduchá. Předpokládá se nicméně, že p-aHUS je aHUS odmaskovaný porodem a je spojený s dysregulací komplementu. Důležitou roli zde hraje placenta, která inhibuje prostřednictvím CD55 buněk aktivaci komplementu; jejím odloučením tudíž dochází ke ztrátě tohoto regulačního systému a ke zvýšení aktivace komplementu.^{2,4} Preeklampsie/eklampsie či HELLP syndrom jsou naopak důsledkem abnormální trofoblastické invaze s následnou hypoperfuzí fetoplacentární jednotky a aktivací endotelu. Porod a odloučení placenty v tomto případě vedou k odstranění ischemické cirkulace s porušeným endotelem a ukončí

se produkce různých vazokonstrikčních faktorů placentou. To je důvod, proč zde dochází k normalizaci laboratorních testů do 72 hodin od porodu bez potřeby další intervence.

PPH je definováno jako ztráta krve kolem porodu větší než 500 ml. Jeho výskyt se odhaduje na 6 % porodů, ale někteří autoři tato čísla vidí jako podhodnocená a domnívají se, že takovéto krevní ztráty se vyskytují až u 50 % porodů.⁵ Velké krevní ztráty nezřídka vedou k rozvoji DIC a s ní spojené trombocytopenie, dále k hypotenzi a poškození ledvin charakteru renální kortikální nekrózy (RCN). Ta často vede k ireverzibilnímu poškození ledvin. V případě této diagnózy není podávání inhibitorů komplementu efektivní, a tudíž ani není doporučováno.⁶ Na druhou stranu se za některými z těchto případů může skrývat p-aHUS, kde by terapie těmito léčivými mohla být spojena se zlepšením renální funkce. Komentovaná studie si proto vzala za cíl zmapovat efekt podávání inhibitorů komplementu u tohoto typu pacientek.

Do studie bylo zahrnuto celkem 40 pacientek s diagnózou p-aHUS ze tří univerzitních nemocnic v Německu; šlo o 25 pacientek, které splňovaly kritéria pro PPH, a o 15 pacientek, jejichž krevní ztráty během porodu byly menší. U poloviny nemocných šlo u první gravidity; 70 % rodilo císařským řezem, přičemž v 53,5 % se jednalo o urgentní sekci. Častěji se k urgentní sekci muselo přistoupit u pacientek bez PPH (70 % bez PPH vs. 44 % s PPH) a tyto nemocné také rodily v časnější fázi gravidity (32. vs. 37. týden gestace). V devíti případech došlo k intrauterinnímu úmrtí plodu (podobné procento v obou skupinách). Laboratorní známky TMA se rozvinuly (s výjimkou jedné nemocné) ihned či do dvou týdnů po porodu. Všechny nemocné měly závažné poškození renální funkce, medián sérové koncentrace kreatininu byl 5,2 mg/dl (457 μmol/l), 60 % vyžadovalo akutní dialýzu. Medián doby dialyzačního léčení dosahoval 3,9 (1,3–20) týdne. S dobrou renální

funkcí (CKD G2 a lépe) skončilo 62,5 % nemocných; 37,5 % s G3 a hůře a u pěti nemocných se na konci sledovaného období rozvinulo terminální selhání ledvin (ESKD). Mezi skupinami s PPH a bez něj nebyl zaznamenán s ohledem na renální parametry na konci sledovaného období rozdíl.

Celkem 19 ze 40 nemocných podstoupilo renální biopsii. Histologické známky akutní, subakutní či chronické TMA byly zaznamenány u 100 % pacientek bez PPH, zatímco stejné nálezy byly prokázány jen u 72,7 % nemocných s PPH. U pěti pacientek byla prokázána RCN. U tří z 11 nemocných s PPH nebyly v renální biopsii prokázány známky TMA.

Patogenní genetické varianty v komplementovém systému byly zaznamenány u 20 % nemocných bez PPH a u žádné nemocné s PPH; celkově byl ale výskyt nějaké genetické abnormality i u skupiny nemocných bez PPH významně nižší než v jiných souborech.

Inhibitory komplementu a výměnné plazmaferézy (PLEX) byly podávány zejména u pacientek s horší renální funkcí, respektive s renálním selháním. Medián prováděných PLEX byl čtyři. Inhibitory komplementu (ekulizumab; v jednom případě ravulizumab) byly podávány u 29 nemocných, přičemž u čtyř z nich byla histologicky prokázána v renální biopsii RCN. Léčba byla v průměru zahájena do deseti dní od projevu TMA a medián podávání byl 21,8 týdne. Ačkoli u pacientek léčených inhibitory komplementu byla častější a delší potřeba dialyzační léčby, výsledná renální funkce v porovnání s těmi bez léčby byla stejná.

Autoři studie uzavírají své sledování konstatováním, že pragmatický přístup k těmto komplikovaným nemocným by měl zahrnovat zahájení léčby inhibitory komplementu v případě stanovení klinické diagnózy p-aHUS a eventuálně brzké ukončení léčby, pokud se ukáže histologicky jiná diagnóza či se neprokáže genetický podklad onemocnění.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Autoři komentované studie tak trochu otevřeli Pandořinu skříňku, která se nazývá poporodní TMA. Tyto velmi závažné stavy, které se rozvíjejí těsně po porodu či krátce před ním, mohou totiž vést i k úmrtí rodiček. Nezřídka celou situaci ještě zhoršuje skutečnost, že takto komplikované nemocné se dostávají na pracoviště vyššího typu a k léčbě pozdě, někdy i bez přesné znalosti anamnézy a průběhu porodu, což ještě více umocňuje diagnostické rozpaky ošetřujících lékařů. Znalost klíčových laboratorních parametrů před těhotenstvím a v jeho průběhu, přesné informace o průběhu porodu a krevních ztrátách a klinické projevy u nemocných jsou přítom klíčové pro rozpoznání a diferenciální diagnostiku jednotlivých TMA asociovaných s graviditou.

Komentovaná studie se zaměřila na vliv PPH na rozvoj p-aHUS a na to, jak tato komplikace ovlivňuje další průběh onemocnění. Přestože je nezpochybnitelné, že v případě aHUS je hlavním patogenetickým podkladem dysregulace alternativní cesty komplementu, pro rozvoj onemocnění je nutná přítomnost tzv. druhého zásahu, spouštěče, který odmaskuje do té doby „spící“ predispozici. Nejčastějšími z těchto spouštěčů jsou infekce, traumata, hypertenze, těhotenství a zejména porod. PPH mezi ně také jednoznačně patří. Současně také platí, že čím větší je genetická predispozice, tím mírnější druhý zásah stačí na to, aby se aHUS spustil. Naopak platí to samé; velmi silné krvácení vede k sekundární aktivaci koagulační kaskády, ale i k aktivaci komplementu a může vést k jeho nekontrolované amplifikaci.

Proto PPH s velkou krevní ztrátou mohou vyústit v rozvoj TMA, která se velmi obtížně rozeznává od aHUS. Důsledky na úrovni tkání jsou ale velmi podobné. A to ukazuje i komentovaná studie. Histologické známky TMA byly zachyceny u všech nemocných ve skupině bez PPH, které podstoupily biopsii, ale i u více než 70 % těch, které splňovaly kritéria pro PPH. To je také jeden z důvodů, proč nemocné ze skupiny s PPH, které podstoupily PLEX a byly léčeny inhibitory komplementu, měly lepší výsledné renální parametry než ty s PPH, které tuto léčbu nedostaly. A to i přesto, že v celé skupině nemocných s PPH bylo vyšší zastoupení těch, které vyžadovaly náhradu funkce ledvin, a to po delší dobu, než tomu bylo ve skupině bez PPH. K obnově renální funkce došlo i u čtyř pacientek z pěti, které měly v biopsii RCN a které byly léčeny inhibitory komplementu. Pátá z nich léčbu neměla a skončila s ESKD. Tuto nelichotivou prognózu RCN ukazuje i jedna z mála prací, která zahrnuje větší počet těchto nemocných.⁷ V této studii bylo celkem 18 nemocných vyžadujících náhradu funkce ledvin s biopticky verifikovanou RCN post partum. U osmi z nich se rozvinulo ESKD, zbylých deset se podařilo od dialýzy odpojit, ale u žádné z nich nedošlo k úplné obnově renální funkce. Laboratorní známky TMA byly pozorovány u řady nemocných z této skupiny a k jejich vymizení docházelo mezi 2.–13. dnem od stanovení diagnózy. Po tuto dobu u nich nepochybně běžela aktivace komplementu, a pokud bychom zkrátili tento interval podáním inhibitorů komplementu, mohli bychom pravděpodobně dosáhnout lepší výsledné renální funkce. Aktuální stanovisko pracovní skupiny pro TMA asociované s těhotenstvím nicméně tento postup nezahrnuje a u nemocných s významným PPH a akutním poškozením ledvin (AKI) doporučuje provést ultrasonografii ledvin či jejich magnetickou rezonanci (MR) k vyloučení RCN.⁶ Pokud se potvrdí, pak s ohledem na očekávanou nepříznivou prognózu (u 30–50 % dochází k progresi do ESKD) další léčba není doporučována. Je tedy otázkou, zda by si toto stanovisko ve světle komentované studie nezasloužilo revizi či by neměla být iniciována nějaká prospektivní (ideálně randomizovaná) studie, která by se tímto tématem zabývala.

Pokud bychom připustili, že použití inhibitorů komplementu by v některých těchto situacích bylo přínosné, zůstává otázkou, jak dlouho bychom je měli podávat. Aktuálně se léčba aHUS u netěhotných nemocných doporučuje na dobu 6–12 měsíců a dále dle klinického vývoje a typu prokázané mutace.⁸ V těchto situacích by nejspíše mělo jít o léčbu krátkodobější (jeden až tři měsíce), přičemž rozhodnutí o vysazení či ponechání léčby by opět mělo být závislé na rychlosti ústupu klinických známek TMA a znalosti genetického pozadí onemocnění. Sami autoři komentovaného článku zde navrhli určitý algoritmus,

jak v léčbě postupovat a kdy ji vysadit. Zjednodušeně lze jejich přístup k léčbě shrnout následovně:

- Zahájit léčbu inhibitory komplementu co nejdříve po vyloučení jiných příčin post partum TMA.
 - ▮ Pokračovat v léčbě jeden až tři měsíce.
- Ukončit léčbu inhibitory komplementu za situace, kdy
 - ▮ je pacientka v remisi TMA s normalizací (či alespoň stabilizací) renální funkce;
 - ▮ pokud během tří měsíců léčby nedochází ke zlepšení renální funkce;
 - ▮ jsou-li prokázány známky RCN (MR ledvin, renální biopsie,...), zde je nicméně vhodné ukončit léčbu až po určité době (optimálně tři měsíce) a nadále symptomatická léčba.

I když ekulizumab (ani ravulizumab) nejsou schváleny pro léčbu v těhotenství, zdá se, že léčba těmito inhibitory komplementu je v těhotenství (a během kojení) bezpečná.² Tuto skutečnost demonstrují i některé kazuistiky z reálného života.⁹

Kromě toho, že skoro u poloviny nemocných byla provedena renální biopsie, spočívá velký přínos komentované studie zejména v tom, že u většiny nemocných se uskutečnilo genetické testování. Patogenní mutace (nepřekvapivě) byly odhaleny jen u nemocných bez PPH; šlo o mutace v komplementárním faktoru H (CFH) a pak v trombomodulinu. Současně ale byl u 40,5 % nemocných detekován tzv. rizikový haplotyp pro rozvoj aHUS (přítomnost jednoho či více genových polymorfismů v CFH či mutací v genech kódujících proteiny podobné CFH – geny CFHR1-5). Toto číslo je poměrně malé v porovnání s historickými kohortami, které uváděly kauzální mutace u skoro poloviny vyšetřovaných pacientů.^{2,3,10} Je ale třeba říci, že do těchto studií byly zařazovány vysoce selektované skupiny nemocných s jinými vstupními kritérii, kde PPH či autoimunitní onemocnění v předchorobí byly vylučovacím kritériem pro zařazení. Komentovaná studie naopak mnohem blíže reflektuje běžnou klinickou praxi, kdy PPH větší než 500 ml je zcela běžné.

Co tedy doporučit závěrem? Ukazuje se, že problematika post partum TMA je velmi komplexní a roli zde může hrát řada různých patogenetických mechanismů. Zdá se však, že aktivace komplementu zde skoro vždy vstupuje do hry, a tak asi není chybou, když se u stavů, jež neodeznějí do 72 hodin po porodu, přistoupí k léčbě inhibitory komplementu. I naše omezené zkušenosti ukazují, že u značné části těchto pacientek nakonec nějaké genetické pozadí existuje. Měli bychom proto v individuálních případech léčbu zvážit, jelikož může vést k rychlejšímu navození remise TMA, ale i k dosažení lepší výsledné renální funkce.

LITERATURA

1. Delmas Y, Helou S, Chabanier P, et al. Incidence of obstetrical thrombotic thrombocytopenic purpura in a retrospective study within thrombocytopenic pregnant women. A difficult diagnosis and a treatable disease. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:137.
2. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, et al. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1237–1247.
3. Huerta A, Arjona E, Portoles J, et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2018;93:450–459.
4. Holmes CH, Simpson KL, Okada H, et al. Complement regulatory proteins at the fetomaternal interface during human placental development: distribution of CD59 by comparison with membrane

- cofactor protein (CD46) and decay accelerating factor (CD55). *Eur J Immunol* 1992;22:1579–1585.
5. Carroli G, Cuesta C, Abalos E, Gulmezoglu AM. Epidemiology of postpartum haemorrhage: a systematic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:999–1012.
 6. Fakhouri F, Scully M, Provôt F, et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood* 2020;136:2103–2017.
 7. Frimat M, Decambron M, Lebas C, et al. Renal cortical necrosis in postpartum hemorrhage: a case series. *Am J Kidney Dis* 2016;68:50–57.
 8. Ávila A, Cao M, Espinosa M, et al. Recommendations for the individualised management of atypical hemolytic uremic syndrome in adults. *Front Med* 2023;10:1264310.
 9. Che M, Moran SM, Smith RJ, et al. A case-based narrative review of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome/complement-mediated thrombotic microangiopathy. *Kidney Int* 2024;105:960–970.

10. Fakhouri F, Scully M, Ardissino G, et al. Pregnancy-triggered atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): a Global aHUS Registry analysis. *J Nephrol* 2021;34:1581–1590.