

Diagnostika a léčba TMA asociovaných s těhotenstvím a peripartálním obdobím: multidisciplinární konsenzus panelu expertů

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.¹; a doc. MUDr. Michal Koucký, Ph.D.²; doc. MUDr. Ondřej Šimetka, Ph.D.³; prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.⁴; doc. MUDr. Jan Bláha, Ph.D., MHA⁵; MUDr. Doubravka Frausová¹; MUDr. Tomáš Indra, Ph.D.¹; MUDr. Jiří Vojtěch²; MUDr. Jaromír Gumulec⁶

¹ Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN Praha; ² Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. LF UK a VFN Praha;

³ Gynekologicko-porodnická klinika FN Ostrava; ⁴ IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové;

⁵ Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a VFN Praha;

⁶ Klinika hematoonkologie LF Ostravské univerzity a FN Ostrava

KLÍČOVÁ SLOVA: antifosfolipidový syndrom - atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) - ekulizumab - HELLP syndrom - komplementem mediovaná TMA (CM-TMA) - postpartum - ravulizumab - těhotenství - trombotické mikroangiopatie (TMA)

Úvod

Problematika trombotických mikroangiopatií (TMA) představuje, nejen v porodnictví, velmi závažný patologický stav, který je spojen s tvorbou trombóz na úrovni drobných cév (kapilár a arteriol) a se současným poškozením endotelu a aktivací komplementu. TMA je charakterizována klasickou triádou, kterou tvoří:^{1,2}

- mikroangiopatická hemolytická anémie (MAHA); charakteristické pro ni je rychlé snižování koncentrace hemoglobinu (Hb) pod 100 g/l a vysoká aktivita laktátdehydrogenázy (LD) nad 1,5násobek horní hranice normy, přítomnost schistocytů v periferním nátěru krve (fragmenty erytrocytů, které vznikají mechanickým poškozením v krevním oběhu), snížení koncentrace haptoglobinu (následně hemopexinu), zvýšení koncentrace bilirubinu a negativní přímý antiglobulinový test (odpovídá neimunitní, mechanické hemolýze);
- trombocytopenie (< 150 × 10⁹/l nebo pokles počtu trombocytů o > 25 % proti hodnotě před rozvojem trombotické mikroangiopatie);
- dysfunkce různých orgánů v důsledku jejich ischemizace.

Důležité je mít na paměti, že v řadě případů TMA se můžeme setkat s nekompletní manifestací výše uvedených

příznaků, včetně chybění trombocytopenie. Relativně často jsou tyto stavy spojeny se sekundárními systémovými změnami srážlivosti krve. Projevy TMA doprovázejí řadu velmi nesourodých stavů či chorob, kdy ke konečné diagnóze docházíme postupným vylučováním jednotlivých příčin („*per exclusionem*“).

Nejdůležitější a nejčastější jednotky spojené s TMA jsou:

- trombotická trombocytopenická purpura (TTP), hereditární či získaná;
- TMA asociované s těhotenstvím - preeklampsie (PE); HELLP syndrom (hemolýza, elevované jaterní enzymy a trombocytopenie); 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 alternativní cesty komplementu;

- I HUS způsobený deficitem kobalaminu a HUS při mutacích v genu pro diacylglycerol kinázu ϵ (DGKE);
- I sekundární formy TMA/HUS (sHUS) doprovázející řadu patologických stavů (nádory, maligní hypertenze, autoimunitní choroby, stavy po transplantaci solidních orgánů či kostní dřevě) či spojené s podáváním léků (některá cytostatika, imunosupresiva, antiagregancia).

Těhotenství a peripartální období představují vysoce rizikové situace, které často vedou k rozvoji TMA. Během nich se můžeme setkat zejména se čtyřmi nejdůležitějšími formami TMA, a sice: TTP, PE/HELLP syndromem, CM-HUS a antifosfolipidovým syndromem (APS).³ Těhotné/rodičky/nedělky se nejčastěji prezentují pod obrazem PE/HELLP syndromu. Tento všem porodníkům jinak dobře známý stav by měl spontánně odeznívat do 48–72 hodin po porodu. Pakliže se tak nestane, je velmi důležité pomýšlet na jiné příčiny TMA, které často představují ještě vážnější ohrožení života, než je HELLP syndrom. Rozvoj TMA během gravidity 4,5krát zvyšuje riziko mortality oproti těhotným bez TMA.⁴ Je zde i vyšší riziko morbidit, kdy až 81 % těhotných/rodiček s TMA vyžaduje dialýzu a skoro polovina progreduje do terminálního selhání ledvin (ESKD).⁵

Hlavním účelem tohoto dokumentu je poskytnout zdravotníkům aktuální ucelený pohled na problematiku TMA a seznámit je s diagnostikou a managementem TMA u těhotných a postpartum.

Obecné rysy patofyziologie TMA

Vzhledem k tomu, že samotný klinický obraz k rozlišení jednotlivých typů TMA nestačí, je třeba pro včasnou diagnózu a vhodnou léčbu využít robustní patofyziologické znaky. V posledních desetiletích se chápání úlohy komplementu v patofyziologii TMA rychle vyvíjelo, což mj. vedlo k lepší charakterizaci onemocnění, která jsou dysregulací komplementu provázána. CM-HUS již dlouho slouží jako model onemocnění, u kterého mutace genů exprimujících různé složky komplementu vedou v konečném důsledku k neregulované aktivaci alternativní cesty komplementu, sekundárnímu poškození endotelu a masivní orgánové ischemizaci s jejich dysfunkcí. Nejvíce je patrné narušení funkce ledvin, jater, srdce a také nespecifické projevy poškození mikrocirkulace mozku – encefalopatie. Lepší pochopení úlohy komplementu u těchto diagnóz však pomohlo najít účinné terapeutické nástroje. Přestože je nezpochybnitelné, že v případě CM-HUS 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 těmito spouštěči jsou infekce, traumata, těžká hypertenze, těhotenství, a zejména porod. Patří mezi ně i postpartální krvácení (postpartum hemorrhage, PPH). Současně také platí, že čím větší je genetická predispozice, tím i mírnější druhý zásah stačí na to, aby se CM-HUS spustil. Naopak

platí to samé; např. velmi silné PPH 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 CM-HUS. Důsledky na úrovni poškozených tkání jsou navíc hodně podobné. To vše může velmi komplikovat identifikaci toho správného onemocnění a diferenciální diagnostiku těchto stavů.

Druhý patofyziologický mechanismus rozvoje TMA zahrnuje primární poškození endotelu nějakou (endo- či exogenní) noxou a následnou druhotnou aktivaci komplementu. Faktory vedoucí k poškození endotelu zahrnují především bakteriální endotoxiny (shiga toxin, neuraminidáza), léky, viry či některá autoimunitní onemocnění (vaskulitidy, systémový lupus erythematodes – SLE). Nespecifická aktivace endotelu s excesivní expresí vWF (von Willebrandova faktor) může nastartovat akutní ataku vrozené TTP nebo přispět k exacerbaci získané TTP nebo ke klinickému relapsu po dosažení jen parciální remise TTP.

Poslední patofyziologický mechanismus, který může druhotně vést k rozvoji TMA, zahrnuje stavy primárně postihující koagulační systém (např. katastrofický antifosfolipidový syndrom – CAPS). Vznik intravaskulárních trombů vede k další aktivaci nebo poškození endotelu a současně nadměrné aktivaci komplementu. Výsledkem může být rozvoj MAHA/TMA.

Trombotická trombocytopenická purpura

TTP je vzácné, klinicky závažné onemocnění ze skupiny TMA s vysokou mortalitou, pokud není včas zahájena adekvátní léčba. Manifestovat se může v kterékoli fázi těhotenství, nejčastěji to ale bývá ve 3. trimestru. Rozeznáváme získanou formu TTP (imunitně navozenou) a kongenitální (Upshawův–Schulmanův syndrom). Incidence TTP se odhaduje na 2–3/100 000 gravidit.⁶ Těhotenství nicméně představuje vysoce rizikový stav pro vznik této choroby; 12–25 % všech TTP v dospělosti se rozvíjí právě během těhotenství.⁷ Pokud se TTP poprvé objeví během těhotenství nebo se jedná o relaps již známé diagnózy, představuje to závažný stav spojený s vysokým rizikem ohrožení matky (multiorgánové selhání) i plodu (riziko fetálního úmrtí).

Příčinou onemocnění je těžký deficit depolymerázy ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif member 13) štěpící multimery vWF. Ve většině případů se jedná o získaný deficit vznikající v důsledku tvorby autoprotiátů proti této metaloproteináze. Vrozený deficit je velmi vzácný a je způsoben mutacemi v genu pro ADAMTS13. Ukazuje se nicméně, že až polovina kongenitálních forem TTP se může manifestovat během gravidity, a to v důsledku toho, že v těhotenství se zvyšuje koncentrace vWF a aktivita ADAMTS13 se fyziologicky snižuje při jeho zvýšené konzumaci. Pokud je ale přítomen její kongenitální deficit, může se choroba snáze a rychleji manifestovat.⁸

Vyšetření aktivity ADAMTS13 je klíčové pro stanovení diagnózy; aktivita pod 10 % potvrzuje diagnózu TTP. Znalost aktivity ADAMTS13 hraje zásadní roli v diferenciální diagnostice TMA, a proto je potřeba ji mít k dispozici co nejdříve. V současné době ji v ČR vyšetřuje již řada laboratoří ve statimovém režimu, a tak je možné mít výsledek dostupný do 24 hodin.

U pacientů s TTP bývá nejvíce postiženým orgánem mozek. Klinicky je pro manifestaci onemocnění typic-

ká horečka, neurologické příznaky (encefalopatie, křeče, známky cévní mozkové příhody [CMP]), významná trombocytopenie (často $< 30 \times 10^9/l$), MAHA a renální selhání. Ne všechny příznaky musejí být plně vyjádřeny u všech případů, zejména renální postižení může být mírné či zcela chybět. V rámci odlišení TTP od jiných příčin TMA nám může pomoci skóre PLASMIC či modifikované francouzské (French) skóre (**tab. 1**), která ale nebyla validována pro těhotné pacientky.

TAB. 1 Diferenciální diagnostika trombotických mikroangiopatií vzniklých v peripartálním období

Nálezy podporující diagnózu postpartum krvácení

- ▮ Krevní ztráta během porodu > 500 ml (eventuálně nutnost chirurgické revize)
- ▮ Koagulopatie

Nálezy podporující diagnózu PE/E/HELLP

PE:

- ▮ Gestační (> 20 . týden gravidity) hypertenze $> 140/90$ mm Hg
- ▮ Proteinurie > 300 mg/den
- ▮ Fetální růstová restrikce
- ▮ Poměr sFlt-1/PIGF > 85 (< 34 . týden gravidity) a > 110 (≥ 34 . týden gravidity)

HELLP:

- ▮ AST a/nebo ALT > 2 ULN
- ▮ LDH > 10 μ kat/l
- ▮ Trombocytopenie $< 100 \times 10^9/l$
- ▮ HELLP ustoupí vždy do 72 hodin od porodu!!

Nálezy podporující diagnózu TTP

- ▮ ADAMTS13 < 10 % (při hodnotách mezi 10 a 20 % individuální hodnocení)
- ▮ Skóre PLASMIC (6–7 bodů = pravděpodobnost deficitu ADAMTS13 62–82 %)
 - ▮ Trombocyty $< 30 \times 10^9/l$ (+1)
 - ▮ Hemolýza (+1)
 - ▮ Žádný nádor (+1)
 - ▮ Žádná transplantace (+1)
 - ▮ Střední objem erytrocytů (MCV) < 90 fl (+1)
 - ▮ INR $< 1,5$ (+1)
 - ▮ S-kreatinin < 177 μ mol/l (+1)
- ▮ Modifikované francouzské skóre (≥ 2 body = pravděpodobnost deficitu ADAMTS13 90 %)
 - ▮ S-kreatinin $< 2,2$ mg/dl (194 μ mol/l) (+1)
 - ▮ Trombocyty $< 30 \times 10^9/l$ (+1)
 - ▮ Proteinurie (uPCR) $< 1,2$ g/g (1,2 g/den) (+1)

Nálezy podporující diagnózu AFLP

- ▮ Většinou 3. trimestr či velmi časně po porodu
- ▮ Leukocytóza, normální koncentrace Hb, trombocytopenie (nemusí být přítomna)
- ▮ Extrémně vysoké jaterní testy a bilirubin
- ▮ Hypoglykemie
- ▮ Koagulopatie

Nálezy podporující diagnózu CAPS

- ▮ Fulminantní multiorgánové selhání (≥ 3 orgány; mozek, ledviny, plíce, srdce, kůže...) v průběhu < 1 týdne
- ▮ Histologický průkaz TMA alespoň v jednom orgánu
- ▮ Opakovaná pozitivita (alespoň dvakrát antifosfolipidových protilátek)

ADAMTS13 – a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif member 13; AFLP – akutní těhotenská steatóza; APS – antifosfolipidový syndrom; CAPS – katastrofický APS; E – eklampsie; Hb – hemoglobin; HELLP – hemolýza, elevované jaterní testy a trombocytopenie; PE – preeklampsie; PIGF – placentární růstový faktor; sFlt-1 – solubilní fms-podobná tyrozinkináza 1; TTP – trombotická trombocytopenická purpura; ULN – horní limit normy; uPCR – poměr proteinu a kreatininu v moči.

Léčba TTP náleží jednoznačně do rukou hematologů. Mezi základní opatření patří snaha o normalizaci koncentrací ADAMTS13. Toho lze dosáhnout u kongenitálních forem TTP podáváním mražené plazmy či prováděním výměnných plazmaferéz (plasma exchange, PLEX). Jejich smysl je zde nejenom v tom, že můžeme podat větší objem mražené plazmy jako substituci chybějícího ADAMTS13, ale také odstranit z cirkulace multimery vWF, které jsou základní komponentou agregátů s trombocyty. Novou možností pak představuje rekombinantní ADAMTS13, který se dostává do klinické praxe zvláště u opakovaně relabujících pacientů. U imunitně navozené TTP se léčba zaměřuje na blokádu tvorby protilátek proti ADAMTS13 imunosupresivou a jejich odstranění pomocí PLEX, kdy je plazmou jako náhradním roztokem navíc doplňována ADAMTS13. Základem imunosupresiv jsou u gravidních žen kortikosteroidy, azathioprin či kalcineurinové inhibitory (cyklosporin A, takrolimus). I když všechny tyto léky jsou během gravidity poměrně bezpečné, měli bychom při stanovení této diagnózy během těhotenství zvážit jeho co nejrychlejší ukončení (samozřejmě s ohledem na vztálost plodu). Rituximab, monoklonální protilátka proti CD20 receptoru na B lymfocytech, která se mimo graviditu podává po selhání kortikosteroidů nebo již v první linii v kombinaci s kortikosteroidy, má být v těhotenství s ohledem na nedostatek důkazů o bezpečnosti podána, pokud možný prospěch převáží riziko. Kojení se u žen léčených rituximabem nedoporučuje. Podobná pravidla platí pro podávání humanizované protilátky proti doméne A1 vWF caplacizumabu v graviditě a při kojení.³

Preeklampsie/HELLP syndrom

Diagnóza PE zahrnuje nový vznik hypertenze po 20. týdnu těhotenství (systolický krevní tlak [TK] ≥ 140 mm Hg a/nebo diastolický TK ≥ 90 mm Hg), rozvoj proteinurie a/nebo projevy orgánové dysfunkce a/nebo vývoj fetální růstové restrikce (fGR). U nemalého počtu těhorných se vyvine PE z gestační hypertenze. Ta, na rozdíl od PE, není mezi TMA zařazována a ani u ní ve většině případů známky TMA neidentifikujeme. V obou případech se jedná o stavy, které lze považovat z větší části za reverzibilní. Původ PE je třeba hledat již v samém úvodu těhotenství – v chybné komunikaci imunitního systému matky s trofoblastem. Až velmi pozdním důsledkem chybné „materno-fetální“ komunikace je abnormální remodelace spirálních arterií deciduy a rozvoj endotelové dysfunkce charakterizované mimo jiné výkyvy koncentrací antiangiogenních (sFlt-1, s-Eng) a angiogenních (PlGF, PAPP-A) látek. Tyto parametry jsme schopni identifikovat již od 10. týdne gravidity a změny jejich koncentrací/poměru se mohou používat k predikci PE v klinické praxi (tab. 1).⁹ Poměrně recentní studie PRAECIS¹⁰ se snažila validovat tento index a ukázala, že poměr sFlt-1 : PlGF ≥ 40 signalizuje rozvoj relativně závažného průběhu PE v následujících dvou týdnech s vysokou senzitivitou. Samotné toto kritérium ale nestačí pro stanovení diagnózy PE a naopak, nižší hodnota její

rozvoj zcela nevylučuje.¹¹ Endotelová dysfunkce se týká jak systémového oběhu matky, tak i mikrocirkulace placenty.

Podle výsledků studie ASPRE preventivní podání kyseliny acetylsalicylové v dávce 150 mg denně (nejpozději od 16. do 34. až 36. gestačního týdne) významně redukuje riziko časně preeklampsie. Obecně platí, že dobře korigovaná gestační hypertenze s sebou nese možnost ambulantního sledování, za podmínky selfmonitoringu krevního tlaku, hodnocení růstu plodu, popřípadě kontrol laboratorních ukazatelů funkce ledvin a jater. Při dobré kompenzaci TK a absenci růstové restrikce plodu preferujeme porod do termínu a plánování porodu podle daných podmínek po dosažení termínu. V případě PE volíme dle gestačního týdne a stupně potíží buď ambulantní sledování, nebo hospitalizaci a v klinickém rozhodování sledujeme poměr proangiogenních a antiangiogenních faktorů (sFlt-1/PlGF); cílem našeho managementu jsou identická opatření jako při gestační hypertenzi, a při absenci ohrožení matky a/nebo plodu se snažíme prodloužit těhotenství. V případě progresu PE do obrazu onemocnění „s těžkými rysy“ (TK $\geq 160/110$ mm Hg, vysoký poměr sFlt-1/PlGF, známky TMA či orgánové dysfunkce apod.) plánujeme porod dle daných podmínek. Samotná PE nepředstavuje kontraindikaci vaginálního vedení porodu, záleží na celkovém stavu ženy, stupni hypertenze, gestačním týdnem, kondici plodu a komplexním posouzení situace ze strany porodníka.

HELLP syndrom

Podle dostupných poznatků je zjevné, že i HELLP syndrom může být spojen s mutacemi genů kódujících proteiny komplementu a řadí se mezi TMA.¹² HELLP syndrom je pracovní diagnóza, jejíž definitivní potvrzení můžeme stanovit, až odezní-li projevy a laboratorní příznaky TMA do 48–72 hodin po porodu. Diagnostická kritéria HELLP syndromu jsou laboratorní a nejčastěji se závažnost onemocnění klasifikuje podle Mississippi klasifikace (tab. 2). Hemolýza se u HELLP syndromu projevuje MAHA, tzn. zvýšením aktivity laktátdehydrogenázy (LDH) provázeným poklesem koncentrace haptoglobinu (eventuálně hemopexinu) a zvýšením koncentrace nekonjugovaného bilirubinu. Elevace hodnot transamináz se týká především aspartátaminotransferázy (AST) (hepatocelulární poškození), ale obvyklý je i záchyt elevace hodnot alaninaminotransferázy (ALT). Trombocytopenie je však nejvýznamnějším prognostickým ukazatelem diagnózy. Dalšími doprovodnými laboratorními nálezy mohou být elevace hodnot C-reaktivního proteinu (CRP) (v rámci systémové zánětlivé odpovědi) a patologie koagulačních testů včetně zvýšení koncentrace D-dimerů a eventuální pokles aktivity antitrombinu (v rámci rozvíjející se konzumpční koagulopatie) a zvýšení koncentrace vWf (obraz endotelové dysfunkce). Pokles odhadované glomerulární filtrace (eGFR) není pro diagnózu typický.

Také klinické projevy jsou velmi nespecifické a zahrnují kromě bolestí v epigastriu, nauzey a/nebo zvracení také „flu-like“ obtíže připomínající virózu, a to včetně

TAB. 2 Diagnostická kritéria HELLP syndromu (hemolýza, elevované jaterní testy a trombocytopenie) – Mississippi klasifikace

Mississippi klasifikace

Třída	Trombocyty ($\times 10^9$ v l)	AST, ALT ($\mu\text{kat/l}$)	LDH ($\mu\text{kat/l}$)
I	< 50	> 1,17	> 10
II	50–100	> 1,17	> 10
III	> 100	> 0,69	> 10

ALT – alaninaminotransferáza; AST – aspartátaminotransferáza; LDH – laktátdehydrogenáza.

subfebrilií. Klinické obtíže mají zpravidla progresivní charakter. Na druhou stranu, minimálně v počátcích HELLP syndromu, nemusejí být přítomny. U nemalého počtu nemocných se vyvine obraz HELLP syndromu z již diagnostikované gestační hypertenze/PE. HELLP syndrom komplikuje méně než 0,1 % těhotenství.¹³ Je důležité vědět, že u jedné třetiny žen se diagnóza vyvine do 48 hodin po porodu. Právě skupina žen, u nichž se vyvine HELLP syndrom až po porodu, vyžaduje velmi bedlivé sledování, protože může zahrnovat i pacientky, u nichž se o HELLP syndrom nejedná a může jít o obraz jiných zde uvedených TMA. Zdá se, že v diferenciální diagnostice mezi HELLP syndromem a CM-HUS by nám mohla pomoci kombinace laboratorních testů LDH a sérového kreatininu.¹⁴ Ve studii srovnávající 46 pacientek s CM-HUS vzniklým v souvislosti s graviditou a 45 nemocných s HELLP syndromem se ukázalo, že převyšuje-li 72 hodin po porodu hodnota sérového kreatininu cca 170 $\mu\text{mol/l}$ a koncentrace LDH 10 $\mu\text{kat/l}$, pak je více než 95% pravděpodobnost, že se jedná o CM-HUS.

Základním terapeutickým postupem v léčbě PE/HELLP syndromu je porod. Obecně platí, že by u PE/HELLP syndromu mělo dojít ke klinické a laboratorní regresi nálezu nejpozději do 72 hodin po porodu. Tento stav je ale většinou porodníkům v ČR dobře znám, a to i díky řadě českých publikací.^{15,38}

Pacientkám s proběhlou PE/HELLP po porodu doporučíme dispenzární péči praktickým lékařem a po skončení šestinedělí je vhodné verifikovat, zdali nepřetrvává proteinurie či dysfunkce ledvin. Tyto pacientky jsou ve zvýšeném riziku rozvoje stejné komplikace i během následujících gravidit, kdy je indikováno včasné provedení screeningu preeklampsie.

CM-HUS (komplementem navozený/mediovaný hemolyticko-uremický syndrom)

CM-HUS je život ohrožující onemocnění, které je způsobeno TMA vyvolanou nadměrnou aktivací alternativní cesty komplementu. Sekundární formy HUS bývají naproti tomu spojeny s primárním poškozením endotelu, které způsobuje aktivaci komplementu až druhotně (viz výše). Všechny formy HUS mohou vést k ischemii řady orgánů s jejich následnou dysfunkcí a mohou také komplikovat probíhající graviditu.

CM-HUS zahrnuje dva základní typy onemocnění – geneticky vázané a získané. Geneticky vázané formy způsobují mutace v genech pro proteiny regulující aktivaci komplementu a vedou buď k funkčnímu deficitu těchto proteinů, nebo k poruše jejich syntézy. Genetický původ onemocnění jsme schopni prokázat u zhruba 60 % případů.^{16,17} Mezi regulátory komplementu, které bývají nejčastěji postiženy, patří komplementární faktor H (CFH), komplementární faktor I (CFI), membránový kofaktorový protein (MCP) a trombomodulin (THBD). Z aktivátorů komplementu pak mutace nejčastěji postihují komplementární faktor B (CFB) a C3 složku komplementu (C3). Získané formy CM-HUS jsou charakterizovány vznikem protilátek proti některým komplementárním faktorům (nejčastěji proti CFH), což ve svém důsledku opět vede k jejich porušené funkci. Pro všechny formy CM-HUS je charakteristická primární porucha komplementu s jeho dysregulací.

Klinická manifestace CM-HUS zahrnuje renální dysfunkci (až renální selhání) ve většině případů, často s těžším průběhem než u TTP, postižení centrálního nervového systému, srdce či gastrointestinálního traktu. Jeho postižení se může projevovat jako pankreatitida, často mají nemocní i průjemy. To nezřídka vede v prvním kroku k diagnóze STEC-HUS, pro který je právě anamnéza těžkých, někdy i krvavých průjmů „typická“. Během první ataky onemocnění CM-HUS je riziko rozvoje ESKD či úmrtí 33–40 %.

Riziko trvalého poškození ledvin, selhání ledvin či úmrtí během prvního roku od stanovení diagnózy se bez léčby pohybuje až kolem 65 %.^{18,19}

Těhotenství, a zejména pak porod patří mezi spouštěče tohoto onemocnění, a tak lze očekávat relativní nárůst incidence CM-HUS u těhotných/rodiček. Řada těchto pacientek byla historicky označována jako pacientky s „atypickým HELLP syndromem“, protože k regresi laboratorních a klinických příznaků po 48–72 hodinách od porodu nedocházelo. V nemalém počtu případů tak s sebou takové situace nesly i úmrtí pacientek a přinejmenším i dlouhodobou morbiditu. Na rozdíl od HELLP syndromu (zde je především patrné postižení jater) bývají klinické příznaky orgánové dysfunkce u CM-HUS více vyjádřeny (viz níže). Nicméně se jedná o soubor nespecifických projevů a konečná diagnóza CM-HUS se stejně musí učinit až

po vyloučení jiných příčin TMA. Incidence CM-HUS se pohybuje kolem 1–2 případů/milion obyvatel, u těhotných je to pak asi 1 případ na 25 000 gravidit, přičemž zhruba dvě třetiny se rozvíjejí postpartum. Výskyt CM-HUS během gravidity je jednoznačně spojen se zvýšenou mateřskou i fetální mortalitou, rizikem předčasného porodu či hypotrofie plodu a dále s rozvojem diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC) či CMP.

Dlouhou dobu se v léčbě CM-HUS, ale i sekundárních forem HUS používalo podávání mražené plazmy či PLEX s cílem zastavit aktivaci komplementu a zvýšit koncentraci chybějících komplementárních faktorů s regulující funkcí. Účinnost této terapie je ale omezená a řada nemocných zůstává závislá na dialyzačním léčení či měla jiné chronické orgánové poškození. Ekulizumab je první monoklonální protilátkou proti složce C5 komplementu, která účinně blokuje terminální fázi aktivace alternativní cesty komplementu a zabraňuje vzniku komplexu C5a a C5b-9. Proběhlé studie u nemocných s CM-HUS ukazují na velmi rychlý nástup účinku ekulizumabu s vymizením projevu TMA a zlepšením renálních funkcí.^{20,21} Nevýhodou léčby je nutnost podávat infuzi s ekulizumabem jednou za 14 dní, což vede u řady nemocných ke snížené compliance k léčbě po vymizení akutních příznaků onemocnění. I když máme zatím omezená data ohledně podávání této léčby u těhotných pacientek, zdá se, že by mohla být bezpečná.²² V malém množství lék přechází přes placentu, zatímco v mateřském mléce detekován nebyl. Vzhledem k této velmi efektivní léčbě u choroby, která byla do nedávné doby špatně ovlivnitelná, bychom se měli snažit ji co nejdříve odlišit od jiných forem TMA v graviditě, aby prodleva mezi diagnostikou a zahájením léčby byla co nejkratší.

Novější možností v léčbě CM-HUS je ravulizumab, který funguje stejným mechanismem jako ekulizumab, ale úpravou molekuly došlo k tomu, že je možné ho podávat jen jedenkrát za osm týdnů. U tohoto léku ale zatím máme velmi omezená data týkající se podávání v těhotenství a během kojení.

Vzhledem k tomu, že oba léky blokují terminální fázi aktivace alternativní cesty komplementu, která hraje důležitou roli v ochraně organismu před některými infekcemi, je nutné, aby nemocní před zahájením léčby absolvovali vakcinaci proti meningokokové meningitidě (minimálně 14 dní před aplikací první dávky léku). Pokud musí být léčba ekulizumabem či ravulizumabem zahájena ihned a nelze čekat 14 dní na vytvoření protilátek, vakcinace proběhne a spolu s ní se nemocní zajistí profylaktickou antibiotickou léčbou (cílenou na meningokoka), která trvá do rozvinutí efektu vakcinace.

Akutní těhotenská steatóza jater

AFLP je nově také řazena mezi TMA, i když projevy TMA zde bývají méně vyjádřeny. Je to velmi závažná diagnóza, která je charakterizována dysfunkcí nebo selháním jater těhotné/rodičky a může vést k ohrožení života matky a plodu, včetně úmrtí. Maternální mortalita se v současné

době pohybuje kolem 4 %. Incidence onemocnění se odhaduje na přibližně 1 případ na 7 000–20 000 těhotenství.²³ AFLP se rozvíjí nejčastěji ve 3. trimestru (mezi 30.–38. týdnem gravidity).

Etiopatogeneze není přesně známa, předpokládá se abnormální metabolismus mastných kyselin na straně plodu. Přibližně 20 % případů má doložen deficit fetálního „long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase“ (LCHAD), jednoho z enzymů účastnících se oxidace mastných kyselin.^{24,25} Vzhledem k tomu, že u většiny pacientů není možné deficit enzymů beta-oxidace mastných kyselin prokázat, zatím není zřejmé, jakými mechanismy porucha ovlivňuje matku, ale obecně se předpokládá toxické ovlivnění hepatocytů matky intermediárními produkty z fetální cirkulace. Rizikovými faktory pro AFLP je mužské pohlaví plodu, vícečetné těhotenství, nízký index tělesné hmotnosti (< 20), již diagnostikovaná PE a předchozí AFLP. Kliniky se pacientky prezentují pod obrazem fulminantního jaterního selhání, se všemi souvislostmi s tím spojenými. Často je zjevný ikterus, únava, v anamnéze je polydipsie, polyurie. V laboratorních nálezech bývá přítomen „neúplný“ obraz HELLP syndromu, s trendem k poklesu počtu trombocytů. Jak je uvedeno níže, trombocytopenie není součástí diagnostických kritérií AFLP. Mnohdy se pacientky dostávají pro absenci vnímání pohybů plodu a může být potvrzeno intrauterinní fetální úmrtí. Podobně jako jiné TMA, především CM-HUS, je diagnóza AFLP stanovena často až *per exclusionem*, nicméně pro velmi vysoké riziko ohrožení života matky je naléhavě nutné pokusit se k diagnóze dospět co nejdříve. Pro určení pracovní a posléze i definitivní diagnózy je doporučeno využít tzv. Swansea kritéria.²⁶ Splňuje-li pacientka šest a více kritérií, potvrzuje to diagnózu AFLP (**tab. 3**). Zobrazovací metody (ultraso-

TAB. 3 Swansea kritéria u diagnózy AFLP (akutní těhotenská steatóza jater)

Swansea kritéria

(Splňuje-li pacientka 6 a více kritérií, potvrzuje to diagnózu AFLP)

- Zvracení
- Bolesti břicha
- Polydipsie/polyurie
- Encefalopatie
- Elevace celkového bilirubinu > 14 μmol/l
- Glykemie < 4 mmol/l
- Elevace kyseliny močové > 340 μmol/l
- Leukocytóza > 11 × 10⁹ v l
- Ascites a/nebo obraz steatózy jater dle UZ vyšetření
- Elevace AST a/nebo ALT
- Elevace amoniaku v séru > 47 μmol/l
- Renální insuficience – kreatinin > 150 μmol/l
- Koagulopatie – prodloužení aPTT, INR, deficit fibrinogenu
- Mikrovezikulární steatóza jater z biopsie

ALT – alaninaminotransferáza; AST – aspartátaminotransferáza; aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; UZ – ultrazvukový.

nografie, výpočetní tomografie či magnetická rezonance jater) nejsou pro stanovení diagnózy příliš přínosné.

Management AFLP je založen především na promptním ukončení těhotenství. Matka je při jaterním selhání nejvíce ohrožena koagulopatií v důsledku porušení jaterní syntézy, respektive rozvoje DIC. Jako u jiných TMA je nutná mezioborová spolupráce s tím, že mezi život zachraňující opatření se u AFLP řadí substituce koagulačních faktorů, tj. především podávání plazmy a fibrinogenu. Důležitá je také korekce hypoglykemie a případných iontových změn.

Vaginální porod není kontraindikován, ale jeho umožnění závisí na stavu matky a plodu. Většinou se ale dává přednost císařskému řezu (SC). Důležité je mít na paměti, že se zde může rychle rozvinout těžká koagulopatie, proto je před provedením SC užitečné znát aktuální výsledky koagulačních testů (protrombinový čas [PT], aktivovaný parciální tromboplastinový čas [aPTT], fibrinogen), eventuálně viskoelastických metod (rychleji dostupný komplexní pohled na hemostázu). Významnou poruchu koagulace je nutné korigovat (dominantně hypofibrinogenemii) a zajistit bezpečný počet trombocytů (při vaginálním porodu nebo porodu SC nad $50 \times 10^9/l$, při epidurální anestezii nad $80 \times 10^9/l$).

Antifosfolipidový syndrom

APS je autoimunitní syndrom charakterizovaný arteriálním a/nebo venózním tromboembolismem a/nebo těhotenskou morbiditou s trvale pozitivními antifosfolipidovými protilátkami (APLA protilátky). Mezi APLA protilátky patří: lupus anticoagulans (LA), antikardiolipinové protilátky (ACLA) a protilátky proti beta₂-glykoproteinu 1 (anti-B₂GPI). Diagnóza APS by měla být zvážena u pacientů s perzistentními středně až vysoce rizikovými antifosfolipidovými protilátkami a klinickými nálezy, které jsou s nálezem těchto protilátek spojovány. Nejčastěji se dosud používala Sapporo kritéria (tab. 4),²⁷ aktuálně jsou

živě diskutována recentní kritéria American College of Rheumatology (ACR) / European League Against Rheumatism (EULAR) z roku 2023.²⁸ Mezi další příznaky APS patří mikrovaskulární projevy (livedo racemoso, livedoidní vaskulopatické léze, akutní nebo chronická nefropatie, difuzní alveolární hemoragie, resp. kardiomyopatie nebo adrenální hemoragie), změny srdečních chlopní (ztluštění nebo vegetace) a hematologické změny (trombocytopenie). APS se v 50 % vyskytuje jako primární onemocnění, v ostatních případech jde o sekundární APS, který doprovází jiné autoimunitní choroby (především SLE).

Jestliže vycházíme z klasifikačních kritérií ACR/EULAR, může se u APS těhotenská morbidita manifestovat takto:²⁸

- jinak nevysvětlené tři a více po sobě jdoucích časné aborty před 10. týdnem gravidity;
- jinak nevysvětlené úmrtí plodu/potrat mezi 10. až 34. týdnem gravidity bez těžké PE nebo placentární insuficience;
- těžká PE a/nebo placentární insuficience do 34. gestačního týdne s úmrtím plodu nebo bez úmrtí plodu;
- těžká arteriální hypertenze;
- poruchy centrálního nervového systému (CNS) – nově vzniklá bolest hlavy nereagující na léky, která není vysvětlena alternativní diagnózou, poruchy vizu;
- plicní edém, hepatopatie (abnormálně zvýšené koncentrace jaterních enzymů v krvi nebo silná přetrvávající bolest v pravém horním kvadrantu nebo v epigastriu nereagující na léky, kterou nelze vysvětlit alternativní diagnózou), renální dysfunkce (koncentrace kreatininu v séru > 97 μmol/l nebo zdvojnásobení jeho koncentrace při absenci jiného onemocnění ledvin);
- trombocytopenie pod $100 \times 10^9/l$;
- placentární dysfunkce, oligohydramnion, růstová retardace plodu, abnormální nebo neuspokojivý výsledek testů sledování plodu, abnormální křivka dopplerovské průtokové velocimetrie, cévní malperfúze matky na základě histologického vyšetření placenty.

TAB. 4 Sapporo (Sydney modifikace) klasifikační kritéria pro antifosfolipidový syndrom (APS)

Klinická kritéria	
Vaskulární trombózy	≥ 1 epizoda arteriální, žilní nebo mikrovaskulární trombózy v jakékoli tkáni či orgánu potvrzená zobrazovací metodou či histopatologicky
Těhotenská morbidita	≥ 1 epizoda neočekávaného úmrtí morfologicky normálního plodu v ≥ 10. týdnu gravidity ≥ 1 epizoda předčasného porodu morfologicky normálního plodu před 34. týdnem gestace v důsledku preeklampsie, eklampsie nebo placentární insuficience ≥ 3 neočekávané po sobě jdoucí spontánní potraty před 10. týdnem gravidity
Laboratorní kritéria	
Pozitivita antifosfolipidových protilátek	Lupus anticoagulans a/nebo Antikardiolipinové protilátky IgM či IgG a/nebo Anti-beta ₂ -glykoprotein 1 protilátky IgM či IgG Přetrvávající pozitivita ≥ 12 týdnů
Pro diagnózu musí být splněno alespoň 1 klinické a 1 laboratorní kritérium	

IgG – imunoglobulin G; IgM – imunoglobulin M.

TAB. 5 Diagnostická kritéria CAPS (katastrofický antifosfolipidový syndrom)

1.	Postižení/selhání \geq 3 orgánů/orgánových systémů/tkání
2.	Postižení/selhání se vyvíjí současně či v průběhu 1 týdne
3.	Histologický průkaz postižení mikrocirkulace v nejméně jednom orgánu
4.	Pozitivita antifosfolipidových protilátek (2× v průběhu 6 týdnů)

KLASIFIKACE:

Jistý CAPS	Pravděpodobný CAPS
Splnění všech 4 diagnostických kritérií	Splnění všech 4 kritérií s výjimkou postižení „pouze“ 2 orgánů nebo
	Splnění všech 4 kritérií s výjimkou laboratorního průkazu APLA v odstupu 6 týdnů z důvodu úmrtí pacienta, který dosud nebyl testován nebo
	Splnění kritérií 1, 2 a 4 nebo
	Splnění kritérií 1, 3 a 4; rozvoj příznaků v intervalu delším než týden, ale kratším než 1 měsíc navzdory antikoagulační léčbě

APLA – antifosfolipidové protilátky.

CAPS (katastrofický APS) představuje život ohrožující formu APS s rychlým nástupem příznaků s mnohočetnými trombózami na úrovni makro- i mikrocirkulace („thrombo-inflammatory storm“) vedoucí k multiorgánovému postižení/selhání (tab. 5). Komplikuje asi 1 % všech APS. CAPS může být i první manifestací APS. V 70 % bývají postiženy ženy. Postižen může být kterýkoliv orgánový systém (74 % ledviny, 56 % CNS, 55 % plíce – ve formě syndromu akutní dechové tísně či difuzního intraalveolárního krvácení). Intenzita, dynamika rozvoje a rozsah postižení orgánů odlišují CAPS od APS.

Patofyziologicky APLA protilátky zvyšují přítomnost trombózy několika způsoby. Jde především o inhibici antikoagulační kaskády a fibrinolytické aktivity, zvýšení aktivace trombocytů a zvýšení aktivity komplementu.²⁹ Pozitivita všech tří typů APLA protilátek (LA, ACLA a anti-B2GPI) bývá spojena s výrazně závažnějším průběhem gravidity a vyšším rizikem ztráty plodu, než je tomu u pacientek s pozitivitou jen jedné z nich.³⁰

Mezi nejčastější spouštěcí rizikové faktory rozvoje CAPS patří infekce, chirurgický výkon, nádorové onemocnění, rozvoj SLE či neadekvátní/neúčinná antikoagulační léčba u známého APS. U žen to pak mohou být hormonální změny během těhotenství a v postpartálním období, ale třeba i zahájení terapie hormonální antikoncepcí.

Rozhodování o antitrombotické profylaxi těhotenské patologie u APS nebo trombózy v graviditě nebo šestinedělí závisí na osobní anamnéze a laboratorních kritériích APS. Ženy s anamnézou trombózy, SLE, nevysvětlených těhotenských ztrát nebo předčasného porodu pro těžkou preeklampsii jsou ve vysokém riziku rekurence těchto příhod i přes standardní léčbu kombinací heparinu s nízkodávkovanou kyselinou acetylsalicylovou, která je závislá i na typu či kombinaci přítomných APLA protilátek.³¹ Ženy s anamnézou opakovaného průkazu antifosfolipidových protilátek by měly mít časný screening preeklampsie a sledování ve specializované gynekologické poradně.

Riziko výskytu trombotických komplikací u matky se zdá být nižší při profylaxi kombinací heparinu s nízkodávkovanou kyselinou acetylsalicylovou.³² Přehled doporučení léčby žen v graviditě a po porodu je uveden v tabulce 6.^{33,34}

Rozhodnutí o zahájení léčby CAPS je závislé na klinickém stavu pacientky a znalosti laboratorních výsledků. Typická „triple“ terapie CAPS zahrnuje antikoagulaci, glukokortikoidy a PLEX nebo vysokodávkované imunoglobuliny (400 mg/kg po dobu pěti dnů).^{35,36} PLEX preferenčně používáme u těžké trombocytopenie a renální dysfunkce, resp. známek TMA; nejčastěji provádíme pět procedur během pěti dnů a dále dle vývoje stavu. Velké krvácení, trombocytopenie a plná antikoagulace nejsou kontraindikací k provádění PLEX. U refrakterních pacientů lze zvážit léčbu rituximabem či ekulizumabem.³⁷ U nemocných s koincidencí APS a SLE je vhodné podávat hydroxychlorochin.

Klinické projevy TMA v graviditě a peripartálním období

Klinické a laboratorní projevy TMA v graviditě a postpartum mohou zahrnovat širokou škálu symptomů a postižení různých orgánů a systémů, z nichž nejčastějšími jsou:

- CNS: zmatenost, mozkový infarkt, epileptické záchvaty, parestezie, parézy a plegie;
- renální: zvýšená koncentrace kreatininu v séru, hypertenze, snížená eGFR;

TAB. 6 Léčba gravidních žen s antifosfolipidovým syndromem (APS)

Anamnéza APS	European League Against Rheumatism	American College of Rheumatology
Těhotenský APS bez OA trombózy	Heparin nebo LMWH v profylaktické dávce od potvrzení gravidity do konce šestinedělí	LMWH v profylaktické dávce od potvrzení gravidity s ukončením 6–12 týdnů po porodu
	Nízkodávkovaná ASA podávaná prekoncepčně nebo po potvrzení gravidity	Nízkodávkovaná ASA podávaná prekoncepčně nebo po potvrzení gravidity
Trombotický APS s nebo bez OA těhotenského APS**	Hydroxychlorochin u žen se SLE	Hydroxychlorochin u žen se SLE a podmíněně* na zvážení u žen s APS
	Heparin nebo LMWH v léčebné dávce obvykle zahajované prekoncepčně nebo od 6. gestačního týdne	LMWH v léčebné dávce obvykle zahajované prekoncepčně nebo od 6. gestačního týdne
	Nízkodávkovaná ASA podávaná prekoncepčně nebo po potvrzení gravidity	Nízkodávkovaná ASA podávaná prekoncepčně nebo po potvrzení gravidity
	Hydroxychlorochin u žen se SLE	Hydroxychlorochin u žen se SLE a podmíněně* na zvážení u žen s APS
APS s OA těhotenských komplikací přes standardní léčbu	U žen s nutnou dlouhodobou léčbou po porodu převedení na warfarin	U žen s nutnou dlouhodobou léčbou po porodu převedení na warfarin
	Heparin nebo LMWH obvykle už prekoncepčně nebo od 6. gestačního týdne – na zvážení je zvýšení dávky na léčebnou, pokud se v minulosti komplikace objevily při profylaktické dávce	LMWH v dávce odpovídající trombotické anamnéze***
	Nízkodávkovaná ASA podávaná prekoncepčně nebo po potvrzení gravidity	Nízkodávkovaná ASA podávaná prekoncepčně nebo po potvrzení gravidity
	Hydroxychlorochin u žen se SLE a na zvážení u žen bez SLE	Hydroxychlorochin u žen se SLE a podmíněně* na zvážení u žen s APS
	Na zvážení je prednisolon 10 mg denně během prvního trimestru	IVIIG, nízkodávkované glukokortikoidy, vyšší dávky heparinu/LMWH a hydroxychlorochin jsou doplňkové nebo alternativní léčebné modalitty
	IVIIG u vybraných pacientů	Důrazné doporučení proti přidání prednisonu
U žen s nutnou dlouhodobou léčbou po porodu převedení na warfarin	U žen s nutnou dlouhodobou léčbou po porodu převedení na warfarin	

Neexistuje shoda ohledně optimální profylaktické dávky LMWH u APS. Pro enoxaparin je přiměřená dávka 0,5 mg na kilogram tělesné hmotnosti jednou denně u pacientů bez dalšího rizika trombózy (dalších rizik trombózy) nad rámec rizika APS. U pacientů s dalšími rizikovými faktory trombózy se zdá být rozumné podávat 0,5 mg na kilogram tělesné hmotnosti jednou za 12 hodin.

Obvyklá denní dávka hydroxychlorochinu je 400 mg.

* Podmíněná doporučení obecně odrážejí nedostatky údajů, omezené údaje nebo protichůdné údaje, které vedou k nejistotě.

** Pacienti s APS s anamnézou trombózy jsou obvykle dlouhodobě léčeni perorální antikoagulací.

*** U pacientek s porodnickým APS bez trombózy v anamnéze American College of Rheumatology podmíněně nedoporučuje léčbu IVIG nebo zvýšenou dávkou LMWH, protože tyto prostředky prokazatelně nepomohly v případech ztráty těhotenství navzdory standardní léčbě nízkými dávkami ASA a profylaktickým heparinem nebo LMWH.

APS – antifosfolipidový syndrom; ASA – kyselina acetylsalicylová; IVIG – intravenózní imunoglobuliny; LMWH – nízkomolekulární heparin; OA – osobní anamnéza; SLE – systémový lupus erythematoses.

Upraveno podle citace 33, 34.

- ! krev: trombocytopenie, anémie, zvýšení aktivity LDH provázené snížením koncentrace haptoglobinu, eventuálně hemopexinu a zvýšením počtu schistocytů;
- ! zrakové: amaurosis fugax, dvojité vidění, neostře vidění;
- ! kardiovaskulární: ischemická choroba srdeční, hypertenze, difúzní dyskinéze;
- ! gastrointestinální: průjem, kolitida, nauzea/zvracení, pankreatitida, bolesti břicha, gastroenteritida, hepatopatie;
- ! plicní: dyspnoe, difúzní alveolární hemoragie, edém;
- ! sub-/febrilie, „flu-like“ příznaky.

S ohledem na funkci ledvin je důležité si uvědomit jednu skutečnost. V průběhu těhotenství přirozeně stoupá eGFR (vzestup cirkulujícího volumu a plazmy), a tak je obecně velmi důležité sledovat dynamiku koncentrací kreatininu v séru. Za jeho horní fyziologickou mez je v graviditě považována hodnota přibližně 80 $\mu\text{mol/l}$. Hodnocení změn koncentrací kreatininu a eGFR v průběhu těhotenství představuje citlivější ukazatel poškození mikrocirkulace než „tradičně“ uváděné hodnoty kyseliny močové. Progresivní vzestup těchto hodnot nad uvedenou mez může signalizovat rozvoj akutního poškození ledvin spojeného s TMA.

Diagnostické testy TMA v graviditě a peripartálním období, diferenciální diagnostika

U nemocných s projevy TMA a podezřením na HELLP syndrom je nezbytnou nutností monitorovat denně až do případné normalizace:

- ! krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, retikulocyty a mikroskopické hodnocení počtu schistocytů v krevním nátěru;
- ! hodnoty urey, kreatininu, Na, K, Cl, kyseliny močové, AST, ALT, alkalické fosfatázy (ALP), γ -glutamyltransferázy (GMT), bilirubinu, celkové LDH, haptoglobinu, CRP, glykemie.
- ! PT, aPTT, fibrinogen, antitrombin, D-dimery.

Nenastává-li normalizace hodnot laboratorních testů do 48–72 hodin po porodu a/nebo máme-li podezření na jinou TMA, než je HELLP syndrom (viz výše), je potřeba doplnit následující vyšetření:

Vždy z odběrů provedených před PLEX nebo podáním plazmy:

- ! aktivita ADAMTS13 a při poklesu stanovení protilátek proti ADAMTS13;
- ! přímý antiglobulinový test (PAT) – *Coombsův test*;
- ! imunologický panel: IgG, IgA a IgM, C3, C4, ACLA a anti-B2GPI, antinukleární protilátky (ANAb), protilátky proti dvoušroubovici DNA (ds-DNA), extrahovatelný nukleární antigen (ENA), protilátky proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů (ANCA), protilátky proti glomerulární bazální membráně (anti-GBM);
- ! LA;
- ! protilátky proti komplementárnímu faktoru H;

- ! poměr Sflt-1/PLGF;
- ! užitečné je archivovat zamražené vzorky pro budoucí použití.

Možné provést i po zahájení PLEX nebo po podání plazmy:

- ! průkaz shiga toxinu ve stolici pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR);
- ! exprese MCP na makrofázích;
- ! proteinurie či poměr proteinu a kreatininu v moči (uPCR);
- ! moč chemicky + sediment;
- ! kultivace moči, hemokultury.

V rámci diferenciálnědiagnostické rozvahy jednotlivých příčin TMA nám mohou pomoci některé skórovací systémy uvedené v tabulkách. Nižší uvedený algoritmus vás pak provede jednotlivými diagnostickými kroky a usnadní vám orientaci v této nelehké problematice (**obr. 1**).

Shrnutí

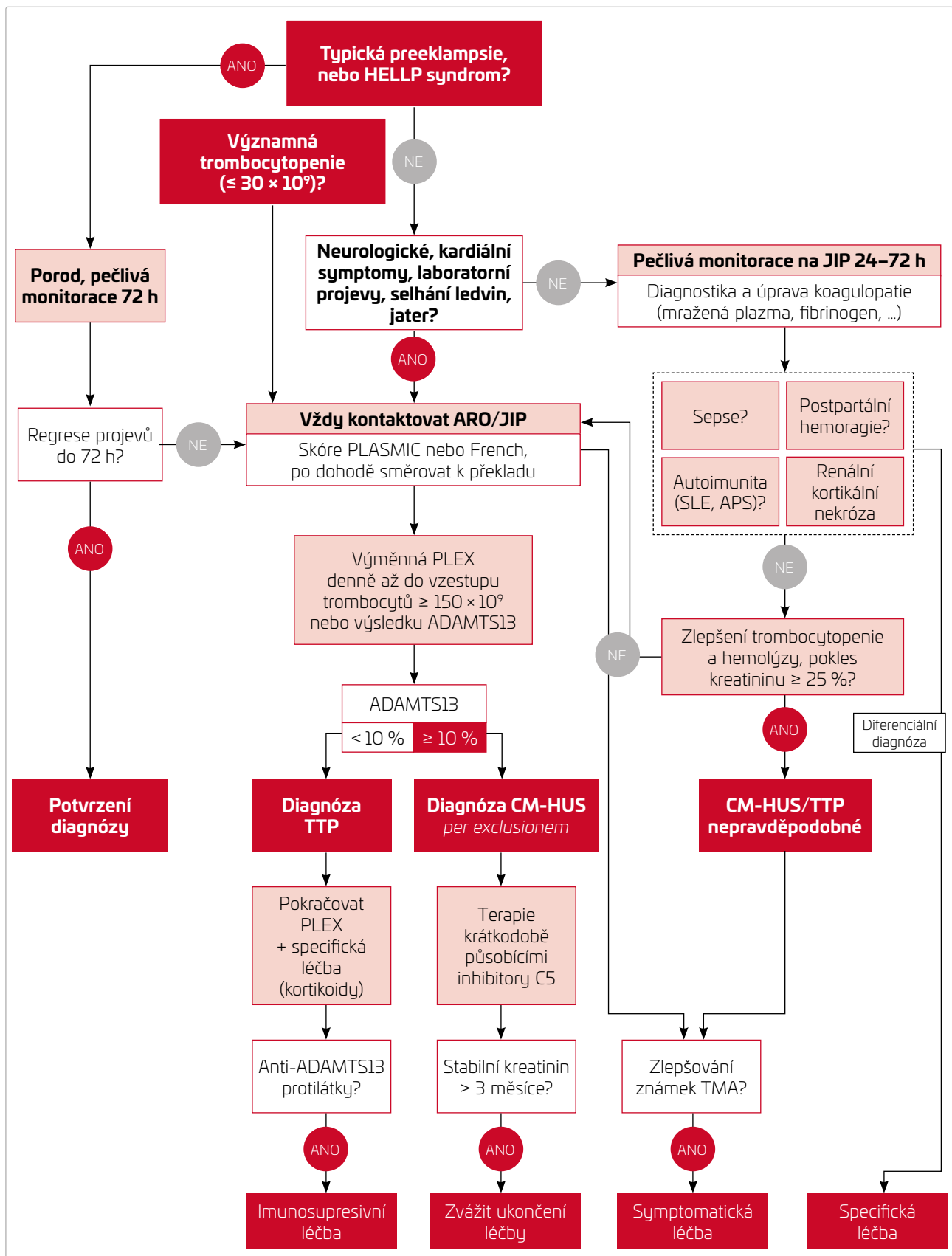
Základním předpokladem úspěšného zvládnutí chorob asociovaných s TMA v graviditě a peripartálním období je především včas tuto jednotku odhalit a urychleně provést všechna vyšetření, která nám umožní v rámci diferenciální diagnózy co nejrychleji stanovit přesné onemocnění. V dnešní době máme kromě urychleného porodu k dispozici již i řadu nových terapeutických nástrojů, které ovlivňují samotné patofyziologické příčiny těchto stavů, a tak výrazně zvýší šanci na jejich úplnou, a hlavně rychlou úpravu. Významným způsobem tak snižují jak mateřskou, tak i novorozeneckou mortalitu.

LITERATURA

1. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371:1847–1848.
2. Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2017;15:312–322.
3. Urra M, Lyons S, Teodosiu CG et al. Thrombotic Microangiopathy in Pregnancy: Current Understanding and Management Strategies. *Kidney Int Rep* 2024;9:2353–2371.
4. Chen HY, Shih JC, Tsai MH, Chung CH. Long-term survival and renal outcomes of thrombotic microangiopathy in pregnancy: a retrospective cohort study. *Int J Gynecol Obstet* 2023;163:940–947.
5. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:300–317.
6. Tzur-Tseva A, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy outcomes: a cohort study (A258). *Obstet Gynecol* 2022;139:745–755.
7. George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2003;10:339–344.
8. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, et al. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2001;98:2730–2735.
9. Zeisler H, Llorca E, Chantrain F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PLGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374:13–22.
10. Thadhani R, Lemoine E, Rana S, et al. Circulating angiogenic factor levels in hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med Evid* 2022;1:EVID0a2200161.
11. Biomarker Prediction of Preeclampsia With Severe Features. *Obstet Gynecol*. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005576>
12. Burwick RM, Feinberg BB. Complement activation and regulation in preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226:S1059–S1070.
13. Kirkpatrick CA. The HELLP syndrome. *Acta Clin Belg* 2010;65:91–97.
14. Burwick RM, Moyle K, Java A, Gupta M. Differentiating hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome and atypical hemolytic uremic syndrome in the postpartum period. *Hypertension* 2021;78:760–768.
15. Šimetka O, Vlk R, Procházka M. HELLP syndrom. Maxdorf: Praha, 2013.
16. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Hemolytic uremic syndrome. *Lancet* 2017;390:681–696.
17. Goodship THJ, Cook TH, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91:539–551.
18. Caprioli J, Noris M, Briosi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108:1267–1279.
19. Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:554–556.

20. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 2013;368:2169–2181.

21. Licht Ch, Greenbaum LA, Muus P et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. Kidney Int 2015;87:1061–1073.



OBR. 1 Algoritmus diagnostiky a léčby trombotických mikroangiopatií (TMA).

APS – antifosfolipidový syndrom; ARO – anesteziologicko-resuscitační oddělení; CM-HUS – komplementem mediovaný hemolyticko-uremický syndrom; JIP – jednotka intenzivní péče; PLEX – výměnná plazmaferéza; SLE – systémový lupus erythematosus; TTP – trombotická trombocytopenická purpura.

22. Fakhouri F, Scully M, Provôt F, et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood* 2020;136:2103–2117.
23. Allen AM, Kim WR, Larson JJ et al. The Epidemiology of Liver Diseases Unique to Pregnancy in a US Community: A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:287–94.e1–2.
24. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999;340:1723–1731.
25. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2016;111:176–194.
26. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute Fatty Liver Disease of Pregnancy: Updates in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Am J Gastroenterol* 2017;112:838–846.
27. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
28. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol* 2023;75:1687–1702.
29. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:1033–1044.
30. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the pregnant study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:525.e1–525.e12.
31. Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2012;64:2311–2318.
32. Branch DW, Lim MY. How I diagnose and treat antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Blood* 2024;143:757–768.
33. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:529–556.
34. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1296–1304.
35. Legault K, Schunemann H, Hillis C, et al. McMaster RARE-Best-practices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2018;16:1656–1664.
36. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Erkan D, et al.; CAPS Registry Project Group. The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1264–1270.
37. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev* 2013;12:1085–1090.
38. Simetka O, Klat J, Gumulec J, et al. Early identification of women with HELLP syndrome who need plasma exchange after delivery. *Transfus Apher Sci* 2015;52:54–59.

Tento článek byl původně publikován v časopise
Aktuální gynekologie a porodnictví,
Actual Gyn 2025;17:41–52 a je zde zveřejněn se
 souhlasem redakce a autorů
 v rámci licence **CC BY-NC 3.0.**
 Původní plné znění článku je dostupné
 na <https://www.actualgyn.com/>.

*Záštitu nad tímto textem převzal výbor ČNS
 na svém zasedání dne 14. 5. 2025.*