

ZE ZAHRANIČNÍHO TISKU

Trombotické mikroangiopatie

Jde o mikrovaskulární okluzivní poruchy charakterizované systémovou nebo intrarenální agregací trombocytů, trombocytopenií (se zvýšením počtu megakaryocytů v kostní dřeni), mechanickým poškozením erytrocytů a extrémně zvýšenými sérovými hladinami laktát dehydrogenázy (LDH). Fragmentované erytrocyty (schistocyty neboli přilbicové buňky) vznikají průtokem krve turbulentními oblastmi mikrocirkulace, které jsou částečně okludovány trombocytárními agregáty. Tím vzniká mikroangiopatická hemolytická anémie. Sérový LDH se uvolňuje z ischemické nebo nekrotické tkáně, pouze v menší míře z rozpadlých erytrocytů.

Příznaky trombotické trombocytopenické purpury lze shrnout do pěti bodů: trombocytopenie, mikroangiopatická hemolytická anémie, neurologické poruchy, renální selhání a teplota. K vyslovení závažného podezření na toto onemocnění však stačí nálezy triády: trombocytopenie, schistocytóza a zvýšená hladina LDH v séru. Pokud je na začátku onemocnění v popředí těžké renální selhání, je nutno vyloučit hemolyticko-uremický syndrom. Klinické odlišení trombotické trombocytopenické purpury od hemolyticko-uremického syndromu však není vždy snadné.

Familiární trombotická trombocytopenická purpura je vzácná. Může se poprvé objevit v mladším nebo starším dětském věku a poté se opakovat v pravidelných intervalech dlouhých asi tři týdny. U některých nemocných nemusí být rodinná predispozice k onemocnění klinicky léta patrná. Získaná trombotická trombocytopenická purpura vzniká v dospělosti nebo u starších dětí a obvykle je charakterizována jednou akutní epizodou. Hemolyticko-uremický syndrom se také obvykle objevuje jako jedna epizoda, kterou obvykle předchází gastroenteritida vyvolaná cytotoxiny produkovanými gramnegativními bakteriemi, nejčastěji *E. coli* O157:H7.

Mikrovaskulární tromby vznikají u pacientů s trombotickou trombocytopenickou purpurou ve většině orgánů a obsahují trombocytární agregáty a malé množství nebo žádný fibrin. Nenacházíme žádné perivaskulární infiltráty nebo poškození endotelu. Destičkové tromby zde obsahují nadměrné množství von Willebrandova faktoru, ale žádný fibrin nebo fibrinogen, zatímco destičkové tromby u DIC obsahují fibrin, ale žádný von Willebrandův faktor. Monomery von Willebrandova faktoru (280 kD) jsou spojovány disulfidickými můstky a tvoří multimery o molekulární hmotnosti několik milionů daltonů. Multimery jsou vytvářeny v megakaryocytech a endoteliálních buňkách a skladovány v alfa-granulích trombocytů. Pacienti s familiární trombotickou trombocytopenickou purpurou mají v plazmě neobvykle velké multimery von Willebrandova faktoru.

Hemolyticko-uremický syndrom se objevuje u 9–30 % dětí asi týden po infekčním krvavém průjmu vyvolaném *E. coli* O157:H7. Syndrom může být u dětí a dospělých způsoben také jinými sérotypy *E. coli*, *Shigella dysenteriae* a při-

ležitostně také dalšími mikroorganismy. V Buenos Aires, v Argentině a v Calgary, v Kanadě, jsou enterohemoragické infekce *E. coli* endemické a hemolyticko-uremický syndrom je běžnou příčinou akutního selhání ledvin u dětí. U lidí adherují enterohemoragické bakterie k epiteliálním buňkám sliznice tračníku. V buňkách, do kterých pronikají, se množí a ničí je. Bakteriální toxiny poškozují subepiteliální tkáň a cévy, výsledkem jsou krvavé průjmy. Shiga toxin produkovaný *S. dysenteriae* a Shiga toxiny 1 a 2 z enterohemoragických *E. coli* potom pronikají do střevní cirkulace a cestují volně v plazmě a na povrchu trombocytů a monocytů.

Toxiny se spojují a pronikají do endoteliálních buněk glomerulárních kapilár, mezangiálních buněk a epiteliálních buněk ledvinných glomerulů a tubulů. Z monocytů a epiteliálních buněk se uvolňují cytokiny (TNF, IL-1, IL-6). Kromě toho endotelie stimulované toxinem uvolňuje velké multimery von Willebrandova faktoru. Endotelie v ledvinách, které pohltily Shiga toxin, postupně odumírají a odlupují se. Trombocyty aktivované Shiga toxinem adherují k velkým multimerům von Willebrandova faktoru v subendotelu a současně přitahují další trombocyty, čímž dochází k jejich agregaci. Následná vazba fibrinogenu s glykoproteinovými IIb/IIIa komplexy na povrchích trombocytů vede k tvorbě trombu v mikrocirkulaci a rozvoji hemolyticko-uremického syndromu.

Agregace trombocytů v mikrocirkulaci se objevuje jak u trombotické trombocytopenické purpury, tak u hemolyticko-uremického syndromu. Pokud je agregace trombocytů systémová a postihuje-li speciálně centrální nervový systém, onemocnění nazýváme trombotická trombocytopenická purpura. Pokud k agregaci dochází především v ledvinné mikrocirkulaci, diagnostikujeme hemolyticko-uremický syndrom. Těžké renální postižení u pacientů s trombotickou trombocytopenickou purpurou nebo extrarenální manifestace u nemocných s hemolyticko-uremickým syndromem může působit potíže v odlišení těchto dvou zoologických jednotek. Většina pacientů s diagnózou trombotické trombocytopenické purpury má aktivitu ADAMTS 13 (metaloproteinázový enzym produkovaný hlavně hepatocyty, který štěpí velké multimery von Willebrandova faktoru přímo na povrchích endoteliálních buněk), měřenou v citrátové plazmě, sníženou na 0–5 % normálu. Nemocní s hemolyticko-uremickým syndromem nebo s jinými trombotickými mikroangiopatiemi mají aktivitu ADAMTS 13 normální. Epizody trombotické trombocytopenické purpury lze léčit nebo jim předcházet infuzí čerstvé zmražené plazmy. Plazmaferéza není potřebná. Mírný průběh hemolyticko-uremického syndromu u dětí s krátkodobou oligurií trvající méně než 24 hodin lze léčit pouze úpravou množství tělesných tekutin a hladin elektrolytů. Akutní renální selhání je závažnější u dospělých.

Moake JL. NEJM 2002; 347: 589–600.

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.