

Je to aHUS nebo HELLP?



Dagmar Seidlová, Klára Pešková, Viktor Agalarev, Alena Bulíková

FN Brno



Obsah

- Trombotické mikroangiopatie
 - HELLP syndrom
 - aHUS
 - Kazuistika
-

Trombotické mikroangiopatie dle etiologie

1) Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) – kongenitální deficit ADAMTS13 nebo anti-ADAMTS13 protilátky

2) HELLP syndrom

3) Hemolyticko-uremický syndrom:

- HUS asociovaný s koexistujícími chorobami – malignity, autoimunitní choroby (SLE, antifosfolipidový syndrom, sklerodermie...), transplantace kostní dřeně, maligní hypertenze, HIV infekce...
- Streptococcus pneumoniae HUS, Influenza A/H1N1 HUS
- STEC-HUS, Kobalamin C deficientní HUS, nejasné příčiny HUS...
- Atypický HUS

HELLP syndrom

- Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count
- Komplikace vázaná na těhotenství u 0,5-0,9% gravidit
- Většinou před porodem, často nasedá na preeklampsii
- V 10-30% až časně po porodu (do 24 - 48hod)
- Klinický průběh obtížně předvídatelný, velmi rychlý
- Komplikace:
 - **DIC** (až ve 100%)
 - Subkapsulární hematom jater (0,9%), ruptura jater
 - Akutní renální selhání (až u 8%)
 - Plicní edém (3%)
 - Abrupce placenty (16%)

HELLP

klinický obraz

- Epigastrická kolikovitá bolest, většinou vpravo
- Nausea, vomitus
- Bolest hlavy, poruchy visu
- Hypertenze, otoky, proteinurie
- Únava, slabost, flu-like příznaky
- Často hypotrofie plodu

HELLP

laboratorní nálezy

- Elevace ALT, AST
- Trombocytopenie
- Hemolýza (vzniká destrukcí ery při průchodu cévami s poškozeným endotelem a s fibrin. depozity):
 - schistocyty ++
 - zvýšená LD
 - snížený haptoglobin

HELLP syndrom klasifikace, léčba

Mississippi klasifikace			
Třída	Trombocyty ($\times 10^9/l$)	AST, ALT ($\mu\text{kat}/l$)	LDH ($\mu\text{kat}/l$)
1	< 50	> 1,17	> 10
2	50 - 100	> 1,17	> 10
3	100 - 150	> 0,69	> 10

- Kortikoterapie (zároveň maturace plic plodu) – úprava stavu je vždy přechodná
- Magnesioterapie, antihypertenzní terapie
- Úprava trombocytopenie – k vag.porodu nad 50, k SC nad 70, fibrinogen dle hladiny
- **Kauzální léčbou je ukončení těhotenství, vag. porod zřídka**

Aplikace kortikoidní terapie

- **vždy**
 - pokud jsou trombocyty nižší než $100 \times 10^9/l$ (tzn. HELLP I. a II. třídy)
- **výběrově**, pokud jde o HELLP syndrom III. třídy a je přítomna
 - eklampsie
 - silná epigastrická bolest
 - fulminantní průběh choroby
 - závažná hypertenze
- **před porodem**
 - dexametazon 10 mg i.v. à 12 h
- **po porodu**
 - dexametazon 10 + 10 + 5 + 5 mg i.v. v čase 0, 12, 24 a 36 hodin

HELLP syndrom klasifikace, léčba

Mississippi klasifikace			
Třída	Trombocyty ($\times 10^9/l$)	AST, ALT ($\mu\text{kat}/l$)	LDH ($\mu\text{kat}/l$)
1	< 50	> 1,17	> 10
2	50 - 100	> 1,17	> 10
3	100 - 150	> 0,69	> 10

- Kortikoterapie
stavu je vždy p
- Kauzální léčba
zřídka
- Magnesioterapie
- Úprava trombocytů
nad 70

CAVE: Nedochozí-li při výše uvedené léčbě a ukončené graviditě ke zlepšení stavu do 48-72 hodin, je nutno pomýšlet na tzv. postpartální trombotický mikroangiopatický syndrom (PTMS), při kterém hrozí multiorgánové selhání. Léčbou tohoto stavu je plazmaferéza.

Terapie

• trombocyty nižší než $100 \times 10^9/l$
(II. třídy)

• léčba o HELLP syndrom III. třídy

• ká bolest

• průběh choroby

• enze

• 10 mg i.v. à 12 h

• po porodu

- dexametazon 10 + 10 + 5 + 5 mg i.v.
v čase 0, 12, 24 a 36 hodin

Atypický hemolyticko-uremický syndrom

- Představuje pouhých 5-10% všech HUS
- Onemocnění způsobené poruchou funkce komplementu
- Dochází k **trvalé aktivaci alternativní cesty komplementu**
- Důsledek **genetické mutace** nebo tvorby protilátek proti složkám komplementu
- Nejčastější jsou mutace
 - v genu pro komplementární faktor H (CFH), I (CFI), B (CFB) – závažné
 - v genu pro membránový proteinový kofaktor (MCP), thrombomodulin (THBD) – méně závažné
- Nejen onemocnění dětského věku - více než 40% pacientů je starších 18 let!

Těhotenství a aHUS

Velmi rizikové období pro **první manifestaci** aHUS

Typicky dochází k **rozvoji post-partum** či během 3.trimestru

Rozvoj aHUS je podstatně častější u žen s **druhou graviditou**

aHUS

Klinický obraz

- Renální poškození, oligoanurie
- Těžká hypertenze
- Průjmy ve 30% případů
- Neurologické příznaky, kardiovaskulární příhody

aHUS

laboratorní nálezy

- Trombocytopenie - často pod 50
- Hemolytická anemie – často Hb pod 65g/l
- Zvýšená LD – odráží hemolýzu a tkáňovou hypoperfuzi v důsledu mikroinfarktů
- Nález schistocytů, negativní Coombsův test
- Někdy snížení C3 složky komplementu

Kazuistika

GPK → II.ARO

- Pacientka 35 let, bez komorbidit, 4.gravidita, sekundipara
- Po indukci porodu v g.h. 40+2 nekomplikovaný vaginální porod s epidurální analgezií
- Za 2 hodiny indikována RCUI pro opakované zakrvácení, KZ asi 800ml
- Výkon v CA s OTI, oběhově stabilní, děloha zavinutá, fibrinogen 1,33 g/l peroperačně aplikován fibrinogen 2g i.v.
- Celková KZ 1200ml, observace na ARO
- Náhle masivně vomitus, hypotenze, somnolence, šokový stav, vaginální krvácení, není indikace k zavedení Bakriho katetru – děloha pevná, zavinutá, nejedná se o krvácení při hypotonii

Léčba koagulopatie (ROTEM, KO, koagulační parametry)

- TK se stabilizuje, hypertenze léčena iv
- V prvních 12 hodinách 4 TU ERD, 6g fibrinogen, 2 TU Octaplas, 2 TU trombokoncentrát

16:15
porod

18:20
RCUI

	17:00	22:00	00:30
Hb	112	81,9	85,4
Plt	187	63,4	52,8
Fbg	1,33	1,17	2,0
aPTT	41	68,5	42

II. ARO

ALT	1,0
AST	6,14
LD	33,5
Plt po 2 TU	94

- 1. den po porodu
 - Pro mírné vag. krvácení další RCUI: malé množství reziduí, bez nálezu zdroje
 - vzestup JT, LDpoporodní HELLP? – kortikoterapie
- 2.den po porodu: **oligurie, průjem, melena**
 - sono ledvin bez významné patologie
 - akutní GFS bez zdroje krvácení, mírná enterorrhagie
 - **Hematolog:** anemie s hemolytickými rysy, nutno pomýšlet na TMA
TTP, HUS, aHUS, CAPS (katastrofický antifosfolipidový syndrom)

II. ARO

- 3.den po porodu:
 - Hb 68 g/l – 2 TU ERD
 - oligurie 420ml/24hod (1500mg Furosemid/den)
 - Vzestup CRP, procalcitoninu, etiologie? – eskalace ATB
 - Fraxiparine 0,3ml s.c. á 12 hod, Octaplas 1 TU á 8-12 hodin
 - CT: - vyloučen subkapsulární hematom jater
- volná tekutina v okolí jater, v DB, fluidothorax bilat.

	1.den	2.den	3.den	4.den
urea	5,9	12,2	19	24
kreat	91	137	219	270
C3; C4	0,8; 0,09 – sníženy			
CRP		407	444	
procalcitonin		3,3		

→ KARIM (4. – 20. den)

- Pro progresi renální insuficience přeložena k iHD na KARIM
- Parciální obnova diurézy, opakovaně iHD nutná pro stagnaci krea nad 600
- Při anurii a hypervolemii progrese fluidothoraxu – hrudní drenáž bilat.
- Trombóza v. jugularis int. l. sin.
- Na ECHO srdce TakoTsubo KMP
- Antihypertenziva

- Dif. dg:
 - V případě **HELLP** by mělo docházet k úpravě stavu, ren. funkcí do 3 dnů po porodu
 - Autoprotilátky ANCA negat.- **rychle progredující glomerulonefritis** nepravděpodobná
 - ADAMTS13 v normě – nejedná se o **TTP**
 - **Flow cytometrie** – cMFI snížená exprese CD46 – **stanovena dg aHUS**

Na základě snížené hodnoty CD46 cMFI (corrected Mean fluorescence units) stanovena diagnóza aHUS, schváleno nasazení biologické léčby

- **Eculizumab** – monoklonární protilátka proti C5 složce komplementu
- Přerušena alternativní cesta aktivace komplementu - kauzální léčba během hodin k vymizení příznaků TMA a pozvolnému zlepšení renálních funkcí
- **NÚ:** náchylnost k infekčním komplikacím, nutná profylaktická ATB léčba (azithromycin) a záhy očkování proti meningokokové meningitis
- KI kojení
- Přes II.ARO, GPK pacientka propuštěna domů 31 dní po porodu, biologická léčba v ambulantním režimu, nadále antihypertenziva
- Léčba min 6 měsíců, dle výsledků genetiky další postup
- Renální funkce stagnují, pro stp. trombóze přechod z Fraxiparine na Eliquis

Klinické projevy aHUS

Postižený orgán	Klinické projevy
Ledviny	Zvýšený kreatinin Proteinurie, erytrocyturie Otoky, maligní hypertenze Renální selhání
Srdce a cévy	Infarkt myokardu Tromboembolismus Kardiomyopatie Difuzní vaskulopatie
Plíce	Dušnost Plicní edém Krvácení do plic
CNS	Zmatenost, poruchy chování Křeče, epilepsie Cévní mozkové příhody Encefalopatie Ložiska mozkové hemoragie
Gastrointestinální trakt	Jaterní nekróza Pankreatitida, diabetes mellitus Kolitida, průjmy Nausea/zvracení Bolesti břicha
Ostatní	Purpura na kůži Únava

Klinické projevy aHUS u naší pacientky

Postižený orgán	Klinické projevy
Ledviny	Zvýšený kreatinin Proteinurie, erytrocyturie Otoky, maligní hypertenze Renální selhání
Srdce a cévy	Infarkt myokardu Tromboembolismus Kardiomyopatie Difuzní vaskulopatie
Plíce	Dušnost Plicní edém Krvácení do plic
CNS	Zmatenost, poruchy chování Křeče, epilepsie Cévní mozkové příhody Encefalopatie Ložiska mozkové hemoragie
Gastrointestinální trakt	Jaterní nekróza Pankreatitida, diabetes mellitus Kolitida, průjemy Nausea/zvracení Bolesti břicha
Ostatní	Purpura na kůži Únava

- **Oligurie**
- **Kreatinin až 797, pokles po eculizumabu**
- **iHD nutná opakovaně po dobu 2 týdnů**

- Hypertenze
- Tromboza v. jug. interna l.sin.
- TakoTsubo KMP
- Mi regurgitac
- Dušnost
- Fluidothorax bilat s nutností drenáže

- Únava
- Depresivní ladění

- Bolesti břicha
- Nausea, zvracení
- Průjem, meléna

Klinické projevy aHUS u naší pacientky

Postižený orgán	Klinické projevy
Ledviny	Zvýšený kreatinin Proteinurie, erytrocyturie Otoky, maligní hypertenze Renální selhání
Srdce a cévy	Infarkt myokardu Tromboembolismus Kardiomyopatie Difúzní vaskulopatie
Plíce	Dušnost Plicní edém Krvácení do plic
CNS	Zmatenost, poruchy chování Křeče, epilepsie Cévní mozkové příhody Encefalopatie Ložiska mozkové hemoragie
Gastrointestinální trakt	Jaterní nekróza Pankreatitida, diabetes mellitus Kolitida, průjmy Nausea/zvracení Bolesti břicha
Ostatní	Purpura na kůži Únava

Oligurie

Kreatinin až 797, pokles po eculizumabu
iHD nutná opakovaně po dobu 2 týdnů

Hypertenze

Tromboza v. jug. interna l.sin.

TakoTsubo KMP

Mi regurgitace

Dušnost

Fluidothorax bilat s nutností drenáže

Únava

Depresivní ladění

Bolesti břicha

Nausea, zvracení

Průjem, meléna

Klinické projevy aHUS u naší pacientky

Postižený orgán	Klinické projevy
Ledviny	Zvýšený kreatinin Proteinurie, erytrocyturie Otoky, maligní hypertenze Renální selhání
Srdce a cévy	Infarkt myokardu Tromboembolismus Kardiomyopatie Difuzní vaskulopatie
Pliče	Dušnost Plicní edém Krvácení do plic
CNS	Zmatenost, poruchy chování Křeče, epilepsie Cévní mozkové příhody Encefalopatie Ložiska mozkové hemoragie
Gastrointestinální trakt	Jaterní nekróza Pankreatitida, diabetes mellitus Kolitida, průjemy Nausea/zvracení Bolesti břicha
Ostatní	Purpura na kůži Únava

- Oligurie
- Kreatinin až 797, pokles po eculizumabu
- iHD nutná opakovaně po dobu 2 týdnů
- Hypertenze
- Tromboza v. jug. interna l.sin.
- TakoTsubo KMP
- Mi regurgitace
- **Dušnost**
- **Fluidothorax bilat. s nutností drenáže**
- Únava
- Depresivní ladění
- Bolesti břicha
- Nausea, zvracení
- Průjem, meléna

Klinické projevy aHUS u naší pacientky

Postižený orgán	Klinické projevy
Ledviny	Zvýšený kreatinin Proteinurie, erythrocyturie Otoky, maligní hypertenze Renální selhání
Srdce a cévy	Infarkt myokardu Tromboembolismus Kardiomyopatie Difuzní vaskulopatie
Plíce	Dušnost Plicní edém Krvácení do plic
CNS	Zmatenost, poruchy chování Křeče, epilepsie Cévní mozkové příhody Encefalopatie Ložiska mozkové hemoragie
Gastrointestinální trakt	Jaterní nekróza Pankreatitida, diabetes mellitus Kolitida, průjmy Nausea/zvracení Bolesti břicha
Ostatní	Purpura na kůži Únava

- Oligurie
- Kreatinin až 797, pokles po eculizumabu
- iHD nutná opakovaně po dobu 2 týdnů

- Hypertenze
- Tromboza v. jug. interna l.sin.
- TakoTsubo KMP
- Mi regurgitace

- Dušnost
- Fluidothorax bilat. s nutností drenáže

- **Únava**
- **Depresivní ladění**

- Bolesti břicha
- Nausea, zvracení
- Průjem, meléna

Klinické projevy aHUS u naší pacientky

Postižený orgán	Klinické projevy
Ledviny	Zvýšený kreatinin Proteinurie, erytrocyturie Otoky, maligní hypertenze Renální selhání
Srdce a cévy	Infarkt myokardu Tromboembolismus Kardiomyopatie Difuzní vaskulopatie
Plice	Dušnost Plicní edém Krvácení do plic
CNS	Zmatenost, poruchy chování Křeče, epilepsie Cévní mozkové příhody Encefalopatie Ložiska mozkové hemoragie
Gastrointestinální trakt	Jaterní nekróza Pankreatitida, diabetes mellitus Kolitida, průjemy Nausea/zvracení Bolesti břicha
Ostatní	Purpura na kůži Únava

- Oligurie
- Kreatinin až 797, pokles po eculizumabu
- iHD nutná opakovaně po dobu 2 týdnů

- Hypertenze
- Tromboza v. jug. interna l.sin.
- TakoTsubo KMP
- Mi regurgitac
- Dušnost
- Fluidothorax bilat s nutností drenáže

- Únava
- Depresivní ladění

- **Bolesti břicha**
- **Nausea, zvracení**
- **Průjem, meléna**

Klinické projevy aHUS u naší pacientky

Postižený orgán	Klinické projevy
Ledviny	Zvýšený kreatinin Proteinurie, erytrocyturie Ótoky, maligní hypertenze Renální selhání
Srdce a cévy	Infarkt myokardu Tromboembolismus Kardiomyopatie Difúzní vaskulopatie
Pliče	Dušnost Plicní edém Krvácení do plic
CNS	Zmatenost, poruchy chování Křeče, epilepsie Cévní mozkové příhody Encefalopatie Ložiska mozkové hemoragie
Gastrointestinální trakt	Jaterní nekróza Pankreatitida, diabetes mellitus Kolitida, průjem Nausea/zvracení Bolesti břicha
Ostatní	Purpura na kůži Únava

- Oligurie
- Kreatinin až 797, pokles po eculizumabu
- iHD nutná opakovaně po dobu 2 týdnů

- Hypertenze
- Tromboza v. jug. interna l.sin.
- TakoTsubo KMP
- Mi regurgitac
- Dušnost
- Fluidothorax bilat s nutností drenáže

- Únava
- Depresivní ladění

- Bolesti břicha
- Nausea, zvracení
- Průjem, meléna

Na aHUS myslet, když



- Ukončení gravidity a standardní léčba susp. HELLP nevede ke zlepšení, ale
- AKI
- Přetrvává anemie i přes absenci krvácení - hemolýza
- GIT projevy
- Kardiovaskulární nestabilita (hypotenze.....hypertenze)
- Hematologické konzilium (ADAMTS13, ANCA protilátky, **flow cytometrie**)

Děkuji za pozornost

HELLP !!!

