

DOPORUČENÝ POSTUP

Doporučení pro diagnostiku a léčbu trombotických mikroangiopatií asociovaných s těhotenstvím a peripartálním obdobím: multidisciplinární konsensus

Romana Ryšavá¹, Michal Koucký², Ondřej Šimetka³, Pavel Žák⁴, Jan Bláha⁵, Doubravka Frausová¹, Tomáš Indra¹, Jiří Vojtěch², Jaromír Gumulec⁶

¹Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

²Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. LF UK a VFN v Praze

³Gynekologicko-porodnická klinika, FN Ostrava

⁴IV. interní hematologická klinika, FN Hradec Králové

⁵Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a VFN v Praze

⁶Klinika hematologie FN Ostrava a LF Ostravské univerzity

Korespondenční adresa: doc. MUDr. Michal Koucký, Ph.D., Klinika gynekologie, porodnictví a neonatologie 1. LF UK a VFN v Praze, Apolinářská 18, 128 51 Praha 2, e-mail: michal.koucky@vfn.cz

prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc., Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, e-mail: romana.rysava@vfn.cz

Publikováno: 22. 4. 2025
Actual Gyn 2025, 17, 41-52

Přijato: 7. 4. 2025
ISSN 1803-9588

Akceptováno: 15. 4. 2025
© 2025, Aprofema s.r.o.



Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com

Citujte tento článek jako: Ryšavá R, Koucký M, Šimetka O, Žák P, Bláha J, Frausová D, Indra T, Vojtěch J, Gumulec J. Doporučení pro diagnostiku a léčbu trombotických mikroangiopatií asociovaných s těhotenstvím a peripartálním obdobím: multidisciplinární konsensus. Actual Gyn. 2025;17:41-52

RECOMMENDATIONS FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PREGNANCY- AND PERIPARTUM-ASSOCIATED THROMBOTIC MICROANGIOPATHIES (TMA): A MULTIDISCIPLINARY CONSENSUS

Abstract

The issue of thrombotic microangiopathy (TMA) represents, not only in obstetrics, a serious pathological condition that is associated with the formation of thromboses at the level of capillaries and arterioles due to endothelial damage and complement activation. It is accompanied by microangiopathic haemolytic anaemia (MAHA), thrombocytopenia and dysfunction of various organs. In addition, it is relatively often associated with secondary systemic changes in coagulation. TMAs comprise a very heterogeneous group of syndromes and conditions, where the final diagnosis is reached by sequential exclusion of the individual causes (*per exclusionem*). In obstetric practice, we most often encounter pregnant/parturient/pregnant women presenting with a picture of pre-eclampsia/HELLP syndrome (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets). This condition, otherwise well known to all obstetricians, includes the picture of MAHA (dynamic decrease in hemoglobin, increase in bilirubin, decrease in haptoglobin, presence of schistocytes in the peripheral blood smear), periportal hepatic ischemia (elevation of transaminases) and thrombocytopenia due to increased platelet aggregation in the damaged peripheral microcirculation. HELLP syndrome is also classified as a TMA, but should resolve spontaneously within approximately 48-72 hours after delivery. If this does not happen, it is very important to think about other causes of TMA, which often represent an even more serious threat to life than HELLP syndrome. A thorough knowledge of differential

diagnosis is therefore very important. The issue therefore needs to be well understood by every provider of health care to pregnant women, which is why the team of authors presents it in the form of this recommended practice.

Key words: thrombotic microangiopathies, HELLP syndrome, preeclampsii, acute fatty liver of pregnancy, thrombotic thrombocytopenic purpura, complement mediated hemolytic-uremic syndrome

Abstrakt

Problematika trombotických mikroangiopatií (TMA) představuje, nejen v porodnictví, velmi závažný patologický stav, který je spojen s tvorbou trombózy na úrovni kapilár i arteriol v důsledku poškození endotelu a aktivace komplementu. Je provázen mikroangiopatickou hemolytickou anémií (MAHA), trombocytopenií a dysfunkcí různých orgánů. Relativně často je navíc spojen se sekundárními systémovými změnami srážlivosti. TMA zahrnují velmi nesourodou skupinu syndromů a stavů, kdy ke konečné diagnóze docházíme postupným vylučováním jednotlivých příčin („*per exclusionem*“). V porodnické praxi se nejčastěji setkáváme s tím, že těhotné/rodičky/nedělky se prezentují pod obrazem preeklampsie/HELLP syndromu (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets). Tento všem porodníkům jinak dobře známý stav zahrnuje obraz MAHA (dynamické snižování hladiny hemoglobinu, zvyšování hladiny bilirubinu, snížení haptoglobinu, přítomnost schistocytů v periferním nátěru krve), periportální ischémie jater (elevace transamináz) a trombocytopenie v důsledku vyšší agregace trombocytů v poškozené periferní mikrocirkulaci. HELLP syndrom se řadí mezi TMA také, měl by však spontánně odeznívat přibližně 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 HELLP syndrom. Důkladná znalost diferenciální diagnostiky je proto velmi důležitá. Problematiku tedy musí dobře ovládat každý poskytovatel zdravotní péče těhotným ženám, a proto ji kolektiv autorů předkládá ve formě tohoto doporučeného postupu.

Klíčová slova: trombotické mikroangiopatie, HELLP syndrom, preeklampsie, akutní těhotenská steatóza jater, trombotická trombocytopenická purpura, complement mediated HUS

Úvod

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

- mikroangiopatickou hemolytickou anémií (MAHA); charakteristické pro ni je rychlé snižování hladiny 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);
- trombocytopenií (< 150 x 10⁹/l nebo poklesem počtu trombocytů o > 25 % proti hodnotě před rozvojem trombotické mikroangiopatie);
- dysfunkcí 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), AFLP (acute fatty liver of pregnancy, akutní těhotenská steatóza);

- 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;
- HUS způsobený deficitem kobalaminu a HUS při mutacích v genu pro DGKE (diacylglycerol kináza);
- 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).

Těhotenství a peripartální období představuje 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 progre-

duje do terminálního renálního selhání (end stage kidney disease - 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 provázena. 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 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) toxou 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 erythematosus - SLE). Nespecifická aktivace endotelu s excesivní expresí von Willebrandova faktoru (vWF) 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.

TTP (trombotická trombocytopenická purpura)

TTP je vzácné, klinicky závažné onemocnění ze skupiny TMA s vysokou mortalitou, pokud není včas zahájena ade-

kvátní léčba. Manifestovat se může v kterékoli fázi těhotenství, nejčastěji to ale bývá ve 3. trimestru. Rozeznáváme získanou formu TTP (imunitně navozenou) a kongenitální (Upshaw-Schülman 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 autoprotilátka proti této metalloproteáze. Vrozený deficit je velmi vzácný a je způsoben mutacemi v genu pro ADAMTS13. Nicméně se ukazuje, že až polovina kongenitálních forem TTP se může manifestovat během gravidity, a to v důsledku toho, že v těhotenství se zvyšuje hladina 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 typická horečka, neurologické příznaky (encefalopatie, křeče, známky CMP), významná trombocytopenie (často pod $30 \times 10^9/l$), MAHA a renální selhání. Ne všechny příznaky musí být plně vyjádřeny u všech případů, zejména renální postižení může být mírné či zcela chybět. V rámci rozlišení TTP od jiných příčin TMA nám může pomoci PLASMIC či modifikované francouzské (French) skóre (viz **Tab. 1**), která ale nebyla validována pro těhotné pacientky.

Léčba TTP patří jednoznačně do rukou hematologů. Mezi základní opatření patří snaha o normalizaci hladin ADAMTS13. Toho lze dosáhnout u kongenitálních forem TTP podáváním mražené plazmy či prováděním výměnných plazmaferéz (PLEX - plasma exchange). 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 vyzrálost plodu). Rituximab, monoklonální protilátka proti CD20 receptoru na B lymfocytech, která se mimo graviditu po-

dává po selhání kortikoidů nebo již v první linii v kombinaci s kortikoidy, 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 doméně A1 vWF caplacizumabu v graviditě a při kojení (3).

Preeklampsie/HELLP syndrom

Diagnóza PE zahrnuje nový vznik hypertenze po 20. týdnu těhotenství (systolický TK ≥ 140 mmHg a/nebo diastolický TK ≥ 90 mmHg), rozvoj proteinurie a/nebo projevy orgánové dysfunkce a/nebo vývoj fetální růstové restrikce (fGR). Nemalé počty těhotných vyvinou 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 – chybnou komunikací 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 hladin antiangiogenních (sFlt-1, s-eng) a angiogenních (PlGF, PAPP-A) látek. Tyto parametry jsme schopni identifikovat již od 10. týdne gravidity a změny jejich hladin/poměru se mohou používat k predikci PE v klinické praxi (**Tab. 1**) (9). Poměrně recentní studie PRAECIS (10) se snažila validovat tento index a ukázala, že poměr sFlt1:PlGF ≥ 40 signalizuje rozvoj relativně závažného průběhu PE v následujících 2 týdnech s vysokou senzitivitou. Samotné toto kritérium ale nestačí pro stanovení diagnózy PE a naopak, nižší hodnota její rozvoj zcela nevyklučuje (11). Endotelová dysfunkce se týká jak systémového oběhu matky, tak i mikrocirkulace placenty.

Tab. 1 Diferenciální diagnostika trombotických mikroangiopatií vzniklých v peripartálním období

<p>Nález podporující dg. postpartum krvácení</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krevní ztráta během porodu > 500 ml (event. nutnost chirurgické revize) • Koagulopatie
<p>Nález podporující dg. PE/E/HELLP</p> <p>PE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gestační (> 20. týden gravidity) hypertenze > 140/90 mmHg • Proteinurie > 300 mg/den • Fetální růstová restrikce • sFlt-1/PlGF poměr > 85 (< 34. týden gravidity) a > 110 (\geq 34. týden gravidity) <p>HELLP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AST a/nebo ALT > 2 ULN • LDH > 10 μkat/l • Trombocytopenie < 100 x 10⁹/l • HELLP ustoupí vždy do 72 hodin od porodu!!!
<p>Nález podporující dg. TTP</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADAMTS13 < 10 % (při hodnotách mezi 10 a 20 % individuální hodnocení) • PLASMIC skóre (6-7 bodů = pravděpodobnost deficitu ADAMTS13 62-82 %) <ul style="list-style-type: none"> - Trombocyty < 30 x 10⁹/l (+1) - Hemolýza (+1) - Žádný nádor (+1) - Žádná transplantace (+1) - Střední objem erytrocytů (MCV) < 90 fl (+1) - INR < 1,5 (+1) - S-kreatinin < 177 μmol/l (+1) • Modifikované francouzské skóre (\geq 2 body = pravděpodobnost deficitu ADAMTS13 90 %) <ul style="list-style-type: none"> - S-kreatinin < 2,2 mg/dl (194 μmol/l) (+1) - Trombocyty < 30 x 10⁹/l (+1) - Proteinurie (uPCR) < 1,2 g/g (1,2 g/den) (+1)
<p>Nález podporující dg. AFLP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Většinou 3. trimestr či velmi časně po porodu • Leukocytóza, normální koncentrace Hb, trombocytopenie +/- • Extrémně vysoké jaterní testy a bilirubin • Hypoglykémie • Koagulopatie
<p>Nález podporující dg. CAPS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fulminantní multiorgánové selhání (\geq 3 orgány; mozek, ledviny, plíce, srdce, kůže...) v průběhu < 1 týdne • Histologický průkaz TMA alespoň v jednom orgánu • Opakovaná pozitivita (alespoň 2x) antifosfolipidových protilátek

PE – preeklampsie; E – eklampsie; HELLP – hemolýza, elevované jaterní testy a trombocytopenie;

sFlt-1 – solubilní fms-podobná tyrosinkináza 1; PlGF – placentární růstový faktor; ULN – horní limit normy;

TTP – trombotická trombocytopenická purpura; ADAMTS13 – a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif member 13; uPCR – močový poměr protein/kreatininu; AFLP – akutní těhotenská steatóza; Hb – hemoglobin; APS – antifosfolipidový syndrom; CAPS – katastrofický APS

Obecně platí, že dobře korigovaná gestační hypertenze s sebou nese možnost ambulantního sledování za pravidelné kontroly laboratorních ukazatelů funkce ledvin, jater, iontogramu, základních koagulačních testů, krevního obrazu, dále selfmonitoring krevního tlaku a pravidelné hodnocení růstu plodu. 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 již volíme hospitalizaci; 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 mmHg, známky TMA či orgánové dysfunkce apod.), plánujeme porod dle daných podmínek v nejkratší možné době. Samotná PE ale nepředstavuje kontraindikaci vaginálního vedení porodu.

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 LDH provázeným poklesem koncentrace haptoglobinu (event. hemopexinu) a zvýšením koncentrace nekonjugovaného bilirubinu. Elevace transamináz se týká především AST (hepatocelulární poškození), ale obvyklý je i záchyt elevace ALT. Trombocytopenie je ale nejvýznamnějším prognostickým ukazatelem diagnózy. Dalšími doprovodnými laboratorními nálezy mohou být elevace

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 (μ kat/l)	LDH (μ kat/l)
I	<50	>1,17	>10
II	50-100	>1,17	>10
III	>100	>0,69	>10

CRP (v rámci systémové zánětlivé odpovědi) a patologie koagulačních testů včetně zvýšení koncentrace D-dimerů a event. pokles aktivity antitrombinu (v rámci rozvíjející se konsumpční koagulopatie) a zvýšení koncentrace vWf (obraz endotelové dysfunkce). Pokles eGFR (odhadovaná glomerulární filtrace) 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 subfebrilií. Klinické obtíže mají zpravidla progresivní charakter. Na druhou stranu, minimálně v počátcích HELLP syndromu nemusí být přítomny. Nemalý počet těhotných vyvine obraz HELLP syndromu z již diagnostikované gestační hypertenze/PE. HELLP syndrom komplikuje 0,5-1 % těhotenství (13). Je důležité vědět, že 1/3 žen vyvine diagnózu 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 je-li 72 hodin po porodu sérový kreatinin nad cca 170 μ mol/l a LDH nad 10 μ kat/l, pak je více jak 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 nálezů nejpozději do 72 hodin po porodu. Tento stav je ale většinou porodníků v ČR dobře znám, a to i díky řadě českých publikací (15).

Pacientkám s proběhlou PE/HELLP po porodu doporučíme dispenzární péči praktickým lékařem a po skončení šesti-tedně je vhodné verifikovat, zdali nepřetrvává proteinurie či dysfunkce ledvin. Tyto pacientky jsou ve zvýšeném riziku rozvoje stejné komplikace i během následujících gravidit.

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 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 projevat jako pankreatitida, často mají nemocní i průjmy. 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 smrti 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, jedná se 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/milion obyvatel, u těhotných je to pak asi 1 případ na 25 000 gravidit, přičemž zhruba 2/3 se rozvíjí postpartum. Výskyt CM-HUS během gravidity je jednoznačně spojen se zvýšenou mateřskou i fetální mortalitou, rizikem předčasného porodu či hypotrofií plodu, a dále s rozvojem DIC (diseminovaná intravaskulární koagulopatie) či CMP (cévní mozková příhoda). Dlouhou dobu se v léčbě CM-HUS, ale i sekundárních forem HUS, používalo podávání mražené plazmy či PLEX, jejichž cílem bylo zastavit aktivaci komplementu a zvýšit hladinu chybějících komplementárních faktorů s regulující funkcí. Účinnost této terapie je ale omezená a řada nemocných zůstávala závislých na dialyzačním léčeni či měla jiné chronické orgánové poškození. Eculizumab je první monoklonální protilátka proti C5 složce komplementu, která účinně blokuje terminální fázi aktivace alternativní cesty komplementu a zabraňuje vzniku C5a a C5b-9 komplexu. Proběhlé studie u nemocných s CM-HUS ukazují na velmi rychlý nástup účinku eculizumabu s vymizením projevů TMA a zlepšením renálních funkcí (20,21). Nevýhodou léčby je nutnost podávat infúzi s eculizumabem jedenkrát za 14 dní, což vede u řady nemocných ke snížené complianci 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 do nedávné doby špatně ovlivnitelné choroby 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 eculizumab, ale úpravou molekuly došlo k tomu, že je možné ho podávat jen jedenkrát za 8 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 eculizumabem 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.

AFLP (akutní těhotenská steatóza jater)

AFLP je nově také řazena mezi TMA, i když projevy TMA zde bývají méně vyjádřené. Je to velmi závažná diagnóza charakterizovaná dysfunkcí nebo selháním jater těhotné/rodičky, která může vést k ohrožení života matky a plodu, včetně smrti. Maternální mortalita se v současné době pohybuje kolem 4 %. Incidence onemocnění se odhaduje přibližně na 1 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 doloženo deficit fetálního „long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase“ (LCHAD), jednoho z enzymů účastnícího 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 body mass index < 20, již diagnostikovaná PE a předchozí AFLP. Klinicky se pacientky prezentují pod obrazem fulminantního jaterního selhání, se všemi souvislostmi s tím spojenými. Často je zjevný ikterus, únavy, 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 6 a více kritérií, potvrzuje to diagnózu AFLP (**Tab. 3**). Zobrazovací metody (USG, CT či MRI jater) nejsou pro stanovení diagnózy příliš přínosné.

Management AFLP je založen především na promptním ukončení těhotenství. Matka je při jaterním selhání nejvíce ohrožena koagulopatií typu DIC s neschopností jater adekvátně syntetizovat koagulační faktory. 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 hypoglykémie a případných iontových změn.

Vaginální porod není kontraindikovaný, 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 ko-

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
- Glykémie < 4 mmol/l
- Elevace kyseliny močové > 340 µmol/l
- Leukocytóza > 11 x 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 APPT, INR, deficit fibrinogenu
- Mikrovesikulární steatóza jater z biopsie

gulačních testů (PT, APTT, fibrinogen), event. viskoelastických metod (rychleji dostupný komplexní pohled na hemostázu). Významnou poruchu koagulace je nutné korigovat (dominantně hypofibrinogémií) a zajistit bezpečný počet trombocytů (při vaginálním porodu nebo porodu SC nad 50 x 10⁹/l, při epidurální anestezii nad 80 x 10⁹/l).

APS (antifosfolipidový syndrom)

APS je autoimunitní syndrom charakterizovaný arteriálním a/nebo venózním tromboembolizmem a/nebo těhotenskou morbiditou s trvale pozitivními antifosfolipidovými protilátkami (APLA protilátky). Mezi APLA protilátky patří: lupus antikoagulant (LA), antikardiolipinové protilátky (ACLA) a protilátky proti beta2-glykoproteinu 1 (anti-B2GPI). Neexistují jednotná diagnostická kritéria, jen kritéria klasifikační, která nám mohou pomoci s klasifikací onemocnění. Nejčastěji se dosud používala Sapporo kritéria (**Tab. 4**) (27), aktuálně jsou živě diskutována recentní ACR/EULAR kritéria 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). Velká část pacientek má těžkou hypertenzi. APS se v 50 % vyskytuje jako primární onemocnění, v ostatních případech jde o sekundární APS, který doprovází jiné autoimunitní choroby (především SLE).

Mezi klasifikační kritéria těhotenské morbidity je dle ACR/EULAR kritérií řazeno (28):

- jinak nevysvětlené 3 a více po sobě jdoucích časné aborty před 10. týdnem gravidity,
- jinak nevysvětlené úmrtí plodu/potrát mezi 10. až 34. týdnem gravidity bez těžké PE nebo placentární insuficience,
- těžká PE a/nebo placentární insuficience do 34. gestačního týdne s nebo bez úmrtí plodu,
- těžká arteriální hypertenze,
- poruchy CNS – nově vzniklá bolest hlavy nereagující na léky, která není vysvětlena alternativní diagnózou, poruchy vizu,
- plicní edém, hepatopatie (abnormálně zvýšené koncentraci)

Tab. 4 Sapporo (Sydney modifikace) klasifikační kritéria pro APS (antifosfolipidový syndrom)**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	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus antikoagulant a/nebo • Anti-kardiolipinové protilátky IgM či IgG a/nebo • Anti-beta2 glykoprotein-1 protilátky IgM či IgG Přetrvávající pozitivita ≥ 12 týdnů
---	--

Pro diagnózu musí být splněno alespoň 1 klinické a 1 laboratorní kritérium

tracytase, hladiny laktátu v krvi nebo silná přetrvávající bolest v pravém horním kvadrantu nebo v epigastriu ne-reagující na léky, kterou nelze vysvětlit alternativní diagnózou), renální dysfunkce (koncentrace sérového kreatininu > 97 µmol/l nebo zdvojnásobení jeho koncentrace při absenci jiného onemocnění ledvin),

- trombocytopenie pod $10 \times 10^9/l$,
- placentární dysfunkce, oligohydramnion, růstová retardace plodu, abnormální nebo neuspokojivý výsledek testů sledování plodu, abnormální křivka dopplerovské průtokové velocimetrie, cévní malperfuze matky na základě histologického vyšetření placenty.

CAPS (katastrofický APS) představuje život ohrožující formu APS s rychlým nástupem příznaků s mnohočetnými trombózami na úrovni makro- i mikrocirkulace („thromboinflammatory storm“) vedoucí k multiorgánovému postižení/selhání (**Tab. 5**). Komplikuje asi 1 % všech APS. CAPS může být i první manifestací APS. V 70 % bývají postižené

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 odlišuje 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 spojeno 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 APS 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.

Tab. 5 Diagnostická kritéria CAPS (katastrofický antifosfolipidový syndrom)

1.	Postižení/selhání ≥ 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 (2x 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 důvodů 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

Rozhodování o antitrombotické profylaxi těhotenské patologie u APS nebo trombózy v graviditě nebo šestinedělní 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 nízkou dávkovanou acetylsalicylovou kyselinou a nezávisle na typu nebo kombinaci přítomných APLA protilátek (31).

Riziko výskytu trombotických komplikací u matky se zdá být nižší při profylaxi kombinací heparinu s nízkou dávkovanou acetylsalicylovou kyselinou, která ale neeliminuje riziko preeklampsie a placentární insuficience (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 5 dnů) (35,36). PLEX preferenčně používáme u těžké trombocytopenie a renální dysfunkce,

resp. známek TMA; nejčastěji provádíme 5 procedur během 5 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 ekulizumab (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 nejčastější jsou:

- CNS: zmatenost, mozkový infarkt, epileptické záchvaty, parestezie, parézy a plegie,
- renální: zvýšená hladina sérového kreatininu, hypertenze, snížená eGFR,
- krev: trombocytopenie, anémie, zvýšení aktivity LDH provázené snížením koncentrace haptoglobinu, event. hemopexinu a zvýšením počtu schistocytů,
- zrakové: *amaurosis fugax*, dvojité vidění, neostře vidění,
- kardiovaskulární: ICHS, hypertenze, difuzní dyskineza,
- gastrointestinální: průjem, kolitida, nauzea/zvracení,

Tab. 6 Léčba gravidních žen s APS (antifosfolipidovým syndromem) (upraveno podle citace 33,34)

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
	Nízce dávkovaná ASA podávaná prekoncepčně nebo po potvrzení gravidity	Nízce dávkovaná ASA podávaná prekoncepčně nebo po potvrzení gravidity
	Hydroxychloroquin u žen se SLE	Hydroxychloroquin u žen se SLE a podmíněně* na zvážení u žen s APS
Trombotický APS s nebo bez OA těhotenského 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
	Nízce dávkovaná ASA podávaná prekoncepčně nebo po potvrzení gravidity	Nízce dávkovaná ASA podávaná prekoncepčně nebo po potvrzení gravidity
	Hydroxychloroquin u žen se SLE	Hydroxychloroquin 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 ***
	Nízce dávkovaná ASA podávaná prekoncepčně nebo po potvrzení gravidity	Nízce dávkovaná ASA podávaná prekoncepčně nebo po potvrzení gravidity
	Hydroxychloroquin u žen se SLE a na zvážení u žen bez SLE	Hydroxychloroquin u žen se SLE a podmíněně* na zvážení u žen s APS
	Na zvážení je prednisolon 10 mg denně během prvního trimestru	IVIG, nízce dávkované glukokortikoidy, vyšší dávky heparinu/LMWH a hydroxychloroquin jsou doplňkové nebo alternativní léčebné modalitty
	IVIG 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 hydroxychloroquinu je 400 mg.

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

** APS pacienti 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

pankreatitida, bolesti břicha, gastroenteritida, hepatopatie,

- plicní: dyspnoe, difúzní alveolární hemoragie, edém,
- sub-/febrilie, „flu-like“ příznaky.

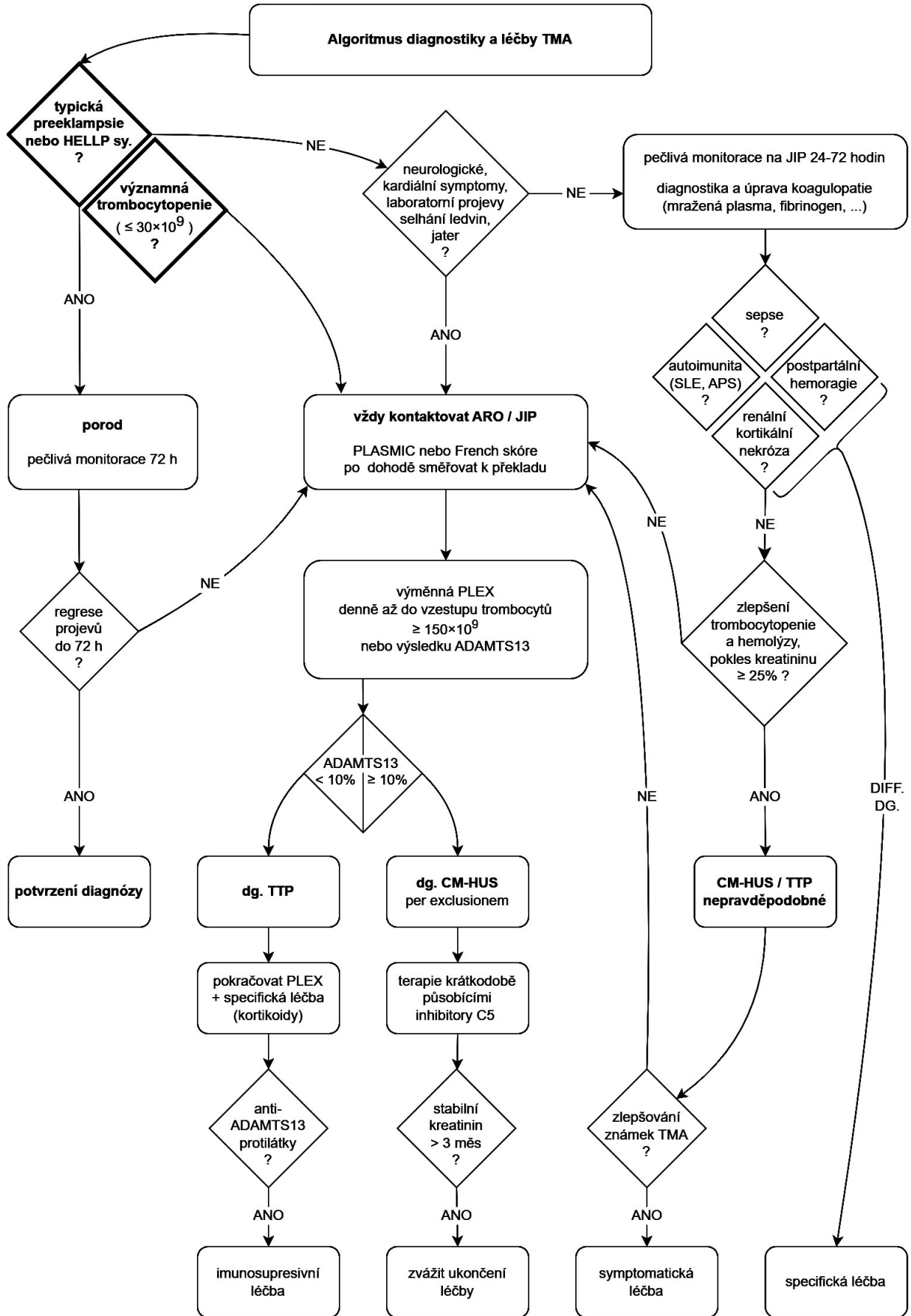
S ohledem na funkci ledvin je důležité si uvědomit jednu skutečnost. V průběhu těhotenství přirozeně stoupá eGFR (vzestup cirkulujícího volumu a plazmy), a tak je obecně velmi důležité sledovat dynamiku hladin sérového kreatininu. Za jeho horní fyziologickou mez je v graviditě považována hodnota přibližně 80 µmol/l. Hodnocení změn hladin krea-

tininu 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:

Obr. 1 Algoritmus diagnostiky a léčby trombotických mikroangiopatií



- krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, retikulocyty a mikroskopické hodnocení počtu schistocytů v krevním nátěru,
- urea, kreatinin, Na, K, Cl, kyselina močová, AST, ALT, ALP, GMT, bilirubin celkový, LDH, haptoglobin, CRP, glykémie,
- PT, APTT, fibrinogen, antitrombin, D-dimery.

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

Vždy z odběrů provedených před PLEX nebo podáním plazmy

- ADAMTS13 aktivita 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, ANAb (antinukleární protilátky), ds-DNA (protilátky proti dvoušroubovici DNA), ENA (extrahovatelný nukleární antigen), ANCA (protilátky proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů), anti-GBM (protilátky proti glomerulární bazální membráně),
- LA,
- protilátky proti komplementárnímu faktoru H,
- sFlt-1/PIGF poměr,
- užitečné je archivovat zamrazené vzorky pro budoucí použití.

Možné provést i po zahájení PLEX nebo po podání plazmy

- PCR průkaz shiga toxinu ve stolici,
- exprese MCP na makrofázích,
- proteinurie či uPCR (protein/kreatinin),
- moč chemicky + sediment,
- kultivace moči, hemokultury.

V rámci diferenciálně diagnostické rozvahy jednotlivých příčin TMA nám mohou pomoci některé skórovací systémy uvedené v tabulkách. 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

- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1847-1848, doi: 10.1056/NEJMc1410951
- 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(2):312-322, doi: 10.1111/jth.13571
- Urra M, Lyons S, Teodosiu CG, et al. Thrombotic Microangiopathy in Pregnancy: Current Understanding and Management Strategies. *Kidney Int Rep*. 2024;9(8):2353-2371, doi: 10.1016/j.ekir.2024.05.016
- 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(3):940-947, doi: 10.1002/ijgo.14918
- Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Feb 7;13(2):300-317, doi: 10.2215/CJN.00620117
- Tzur-Tseva A, Czuzoj-Shulman N, Abenham HA. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy outcomes: a cohort study (A258). *Obstet Gynecol*. 2022;139:74S-75S, doi: 10.1097/01.AOG.0000826308.73528.e5
- George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2003;10(5):339-344, doi: 10.1097/00062752-200309000-00003
- Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood*. 2001;98(9):2730-2735, doi: 10.1182/blood.v98.9.2730
- Zeisler H, Llurba E, Chantrain F et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *NEJM*. 2016 Jan 7;374(1):13-22, doi: 10.1056/NEJMoA1414838
- Thadhani R, Lemoine E, Rana S, et al. Circulating angiogenic factor levels in hypertensive disorders of pregnancy. *NEJM Evid*. 2022;1(12):EVIDoA2200161, doi: 10.1056/EVIDo a2200161
- Biomarker Prediction of Preeclampsia With Severe Features. *Obstet Gynecol*. 2024, doi: 10.1097/AOG.0000000000005576
- 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(2S):S1059-S1070, doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.038
- Kirkpatrick CA. The HELLP syndrome. *Acta Clin Belg*. 2010;65(2):91-97, doi: 10.1179/acb.2010.020
- 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(3):760-768, doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.121.17311

15. Šimetka O, Vlk R, Procházka M. HELLP syndrom. Maxdorf: Praha 2013, 147 stran. ISBN 978-80-7345-361-9.
16. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017;390(10095):681-696, doi: 10.1016/S0140-6736(17)30062-4
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(3):539-551, doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005
18. Caprioli J, Noris M, Brioshi 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(4):1267-1279, doi: 10.1182/blood-2005-10-007252
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(4):554-562, doi: 10.2215/CJN.04760512
20. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2169-2181, doi: 10.1056/NEJMoa1208981
21. Licht C, 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(5):1061-1073, doi: 10.1038/ki.2014.423
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(19):2103-2117, doi: 10.1182/blood.2020005221
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 Feb;14(2):287-94.e1-2, doi: 10.1016/j.cgh.2015.08.022
24. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims HF, Strauss AW. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med*. 1999 Jun 03;340(22):1723-31, doi: 10.1056/NEJM199906033402204
25. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2016 Feb;111(2):176-94, doi: 10.1038/ajg.2015.430
26. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute Fatty Liver Disease of Pregnancy: Updates in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jun;112(6):838-846, doi: 10.1038/ajg.2017.54
27. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306, doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
28. Barbhuiya M, Zuily S, Naden R, et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(10):1687-1702, doi: 10.1002/art.42624
29. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(11):1033-1044, doi: 10.1056/NEJMr1112830
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(5):525.e1-525.e12, doi: 10.1016/j.ajog.2017.01.026
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 Rheumatol*. 2012;64(7):2311-2318, doi: 10.1002/art.34402
32. Branch DW, Lim MY. How I diagnose and treat antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Blood*. 2024 Feb 29;143(9):757-768, doi: 10.1182/blood.2023020727
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(4):529-556, doi: 10.1002/art.41191
34. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296-1304, doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
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(8):1656-1664, doi: 10.1111/jth.14192
36. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R; CAPS Registry Project Group. The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic antiphospholipid syndrome patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(7):1264-1270, doi: 10.1093/rheumatology/key082
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(11):1085-1090, doi: 10.1016/j.autrev.2013.05.004