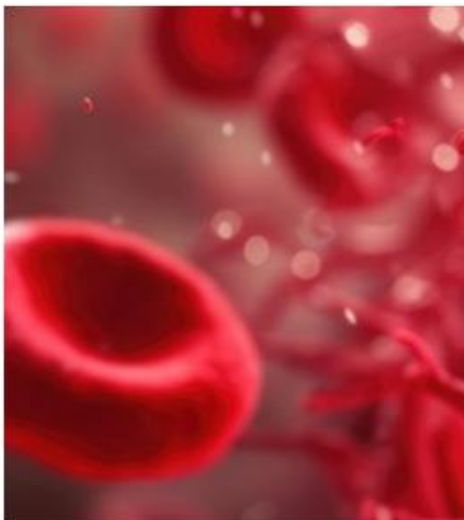




XXVII. DNY INTENZIVNÍ MEDICÍNY V KROMĚŘÍŽI
Tradiční mezioborové sympozium 1. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy
Kroměříž 4. - 6. června 2025

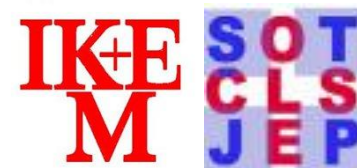
TMA v intenzivní péči

Eva Kieslichová

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče IKEM

1. LF UK

evki@ikem.cz



Co jsou trombotické mikroangiopatie (TMA)?

- vzácná onemocnění
- vysoká morbidita
- vysoká letalita

→ časná diagnóza a urgentní terapeutická opatření

trombocytopenie



**mikroangiopatická
hemolytická anémie
(MAHA)**



orgánové poškození

mozek
ledviny
srdce
pankreas
játra
plíce
oči
kůže

riziko vzniku chybné diagnózy

→ oddálení potenciálně život zachraňující léčby

trombocytopenie: 25–55% ICU pacientů

DIC, TMA, TAMOF (thrombocytopenia-associated multiple-organ failure)

na ICU vyšší pravděpodobnost DIC než vzácnější TMA

vznik mikrovaskulárních trombů

TMA = tromby bohaté na trombocyty

DIC = tromby s vyšší příměsí fibrinu

TMA: prevalence 0.35 % příjmů ICU

DIC: 9–19% ICU pacientů, incidence 18/100 000 v populaci

TTP incidence 6 případů/milion

Shiga-toxin produkující Escherichia (STEC)-HUS: incidence až 29 případů/milion

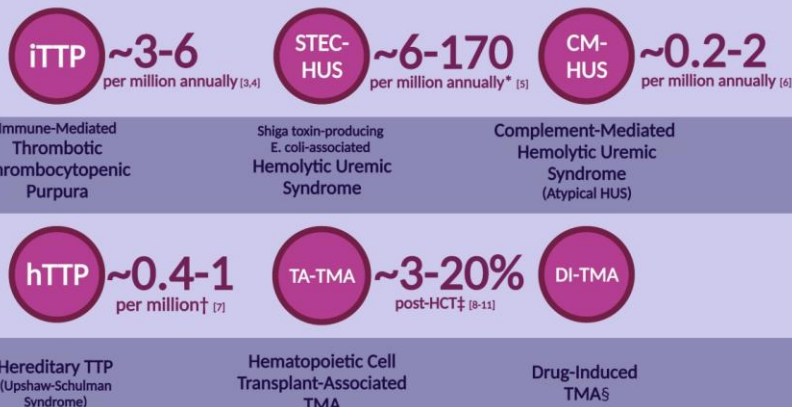
atypický HUS (aHUS): incidence 0.2–0.4 případů na milion/rok, 5–10 % všech HUS

DIC

TMA Epidemiology

• TMA classification and nomenclature is challenging, as it lacks consensus and is constantly evolving.

In this review, we highlight various TMAs based on their unique pathophysiologic mechanisms, and focus on the following TMA syndromes:



= intravaskulární tvorba a degradace fibrinu s trombotickou okluzí malých a středně velkých cév
+ spotřeba trombocytů v difúzních mikrotrombech → krvácení

patogeneze DIC je komplexní

nadměrná tvorba trombinu → tvorba fibrinu, sekundární fibrinolýza, nízké hladiny antikoagulačních proteinů (antitrombin III, protein C)

Illustrated review 2022;6:3e12708

J Clin Apheresis, 2024; 39:e22147

Critical Care 2018; 22:158

NEJM 2019; 381:1653

virus SARS-CoV-2

COVID-19 = silně protrombotické onemocnění → mikrovaskulární trombóza

těžké onemocnění COVID-19 spojeno s hyperzánětlivým stavem se zvýšenou hladinou IL-6, IL-1 β , IL-18 a ferritinu
= korelace se špatnými klinickými výsledky

zánětlivé a koagulační změny → **TMA primárně v plicní mikrovaskulatuře, v kapilárním řečišti CNS, ledvin a dalších orgánů**

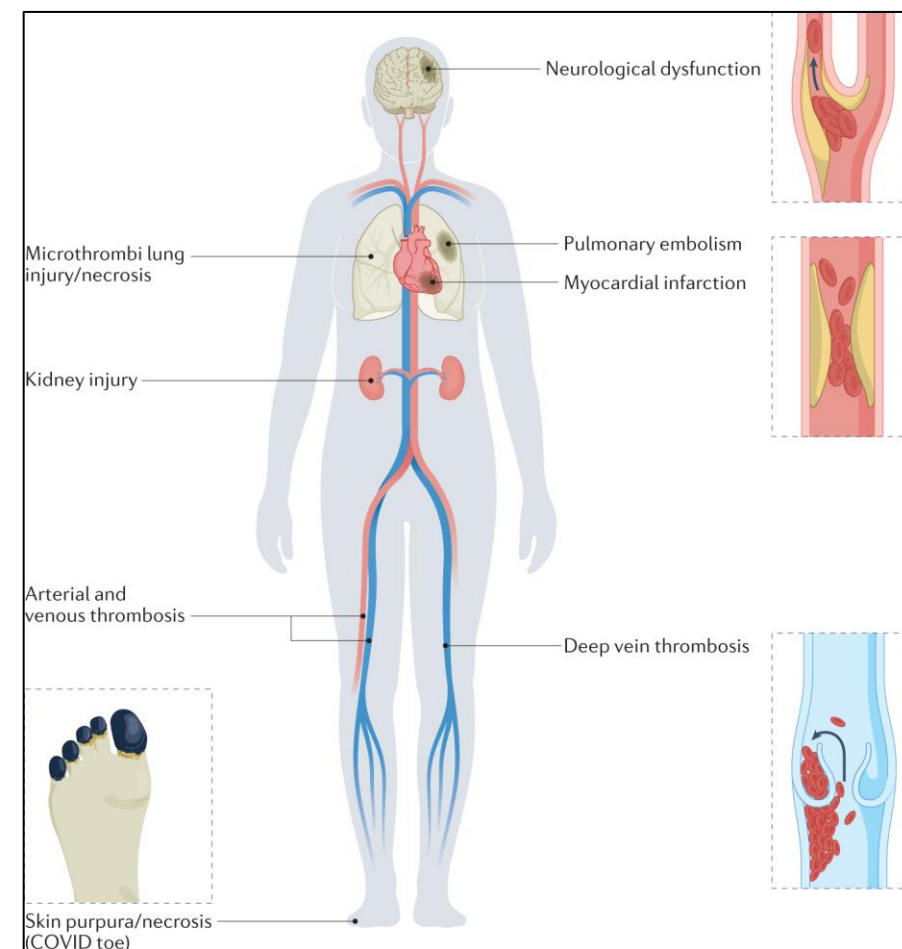
COVID-19-associated coagulopathy (CAC): život ohrožující komplikace - MODS

- vaskulární endoteliální dysfunkce
- hyper-inflamatorní imunitní odpověď
- hyperkoagulační stav

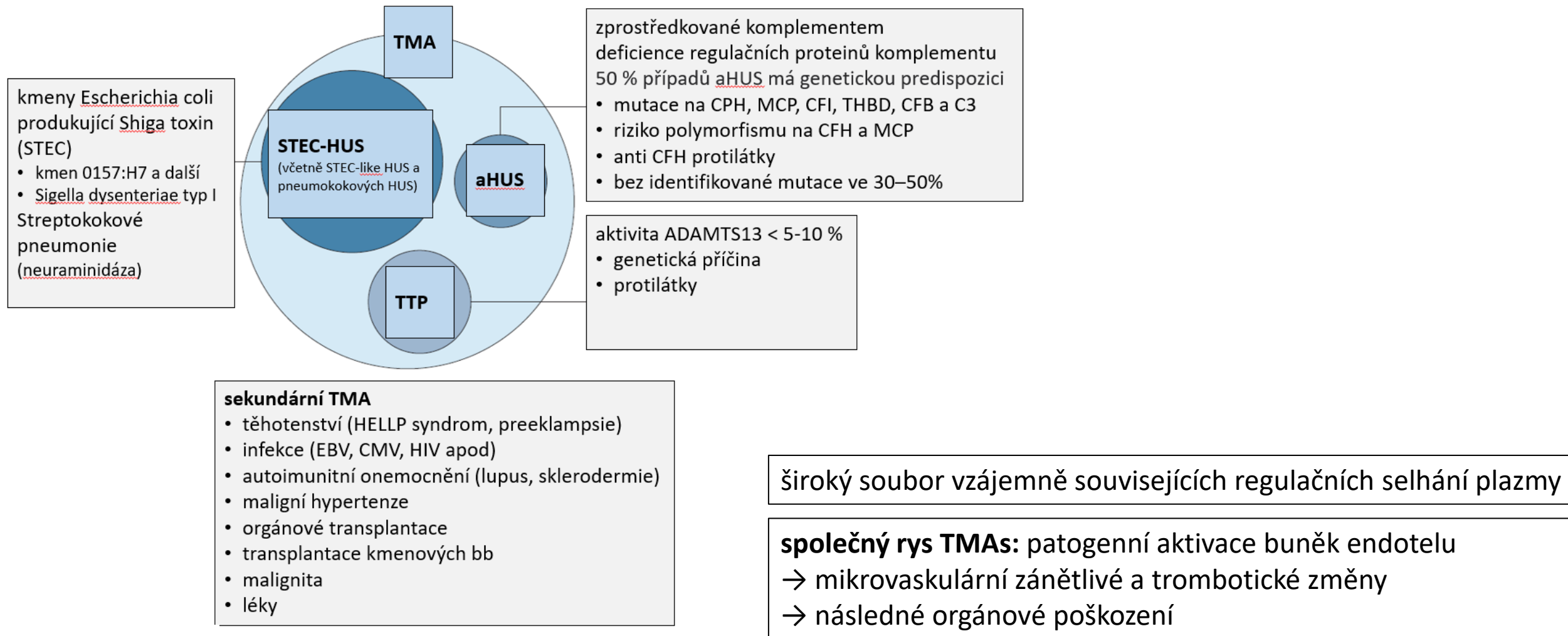
kriticky nemocní COVID-19 → vysoká incidence trombotických komplikací

COVID-19 může být spouštěčem aHUS u dospělých i dětí

Bhandari J, et al. Hemolytic Uremic Syndrome. 2023.
In: StatPearls Treasure Island : StatPearls Publishing; 2025
Cells. 2021;10:350



Patofyziologie trombotické mikroangiopatie

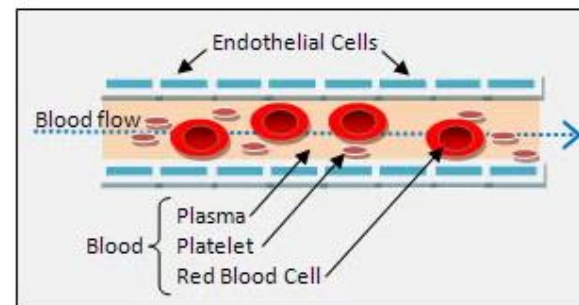
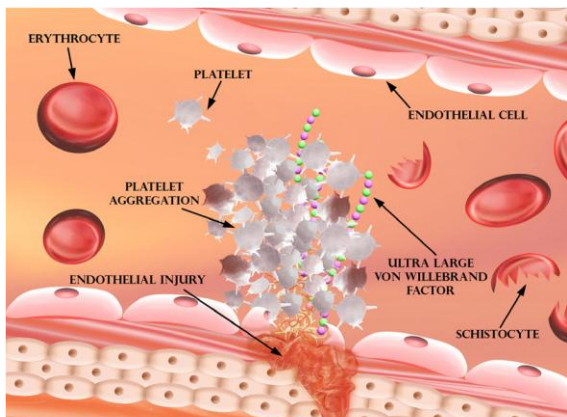
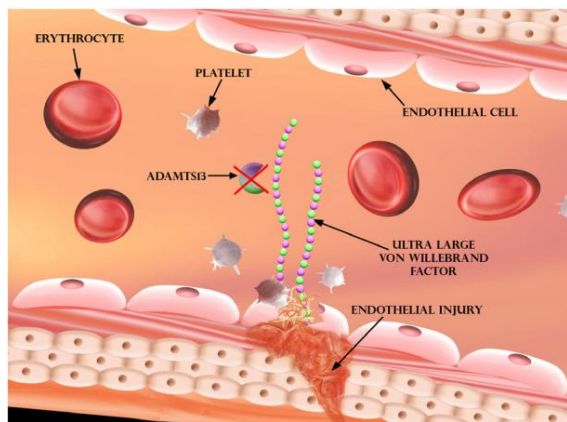


Chest 2017;152:424

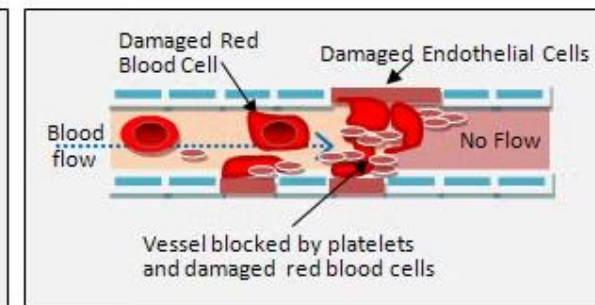
ADAMTS13: disintegrin –metaloproteináza s trombospondinem 13; aHUS: atypický hemolyticko-uremický sy; C3: složka komplementu 3; CMV: cytomegalovirus; EBV: Epstein-Barr virus; FB: faktor komplementu B; FH: faktor komplementu H; FI: faktor komplementu I; HUS: hemolyticko-uremický sy; HELLP: elevated liver enzymes, low platelet count; MCP: proteinový membránový kofaktor; STEC: Shiga toxin-produkující *Escherichia coli*; STEC-HUS: Shiga toxin-asociovaný hemolyticko-uremický sy; THBD: trombomodulin; TMA: trombotická mikroangiopatie; TTP: trombotická trombocytopenická purpura

Diseminovaná tvorba trombů v arteriolách a kapilárách

- ✓ ztlustění a zánětlivé poškození endotelu arteriol a kapilár
- ✓ akumulace proteinů a buněčných rozpadových produktů
- ✓ obstrukce cévního lumen destičkovými tromby



normální kapilára



poškozená kapilára - TMA

snížená aktivita ADAMTS13 (disintegrin–metaloproteináza s trombospondinem 13)
→ snížené štěpení von Willebrandova faktoru a akumulace ultra velkých multimerů von Willebrandova faktoru

adhezivní ultravelké multimery von Willebrandova faktoru přispívají k agregaci destiček a intravaskulární trombóze a hemolýze (tvorba schistocytů) → ischemie a selhání orgánů

TMA a postižení orgánů

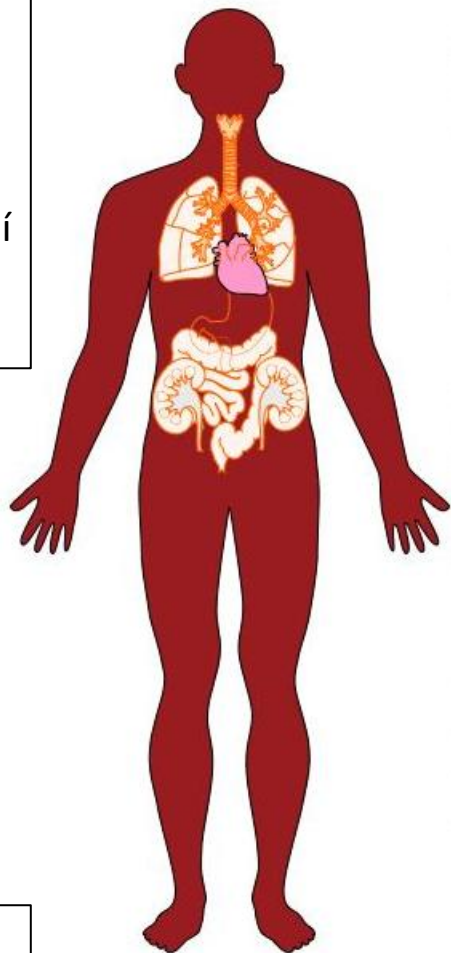
CNS:

50 % pacientů
zmatenost
encefalopatie
bolesti hlavy
iritabilita, rozmazané vidění
hemiparéza
křeče

Gastrointestinální:

35 % pacientů
průjem
kolitida
nausea/zvracení
bolesti břicha
gastroenteritida
poškození jater
pankreatitida

artralgie
myalgie
horečka
kožní příznaky



Kardiovaskulární:

40 % pacientů
srdeční selhání
ischemie myokardu
hypertenze
difuzní vaskulopatie
periferní gangréna

Plicní:

dušnost, kašel
edém plic, krvácení

Renální:

> 50 % pacientů s progresí do CLD
↑ Skreat, ↓GF
proteinurie, hematurie
otoky
maligní hypertenze

Jak diagnostikovat TMA?

intenzivista + hematolog + nefrolog

Základní vyšetření při podezření na TMA

anamnéza a klinické vyšetření: ↑TT, projevy anémie, krvácivé projevy, petechie, únava, dyspnoe, hypertenze

CNS: somnolence, křeče, porucha vědomí, **GIT:** bolest břicha, nauzea, zvracení, průjem, **ledviny:** oligoanurie, otoky, hematurie, proteinurie

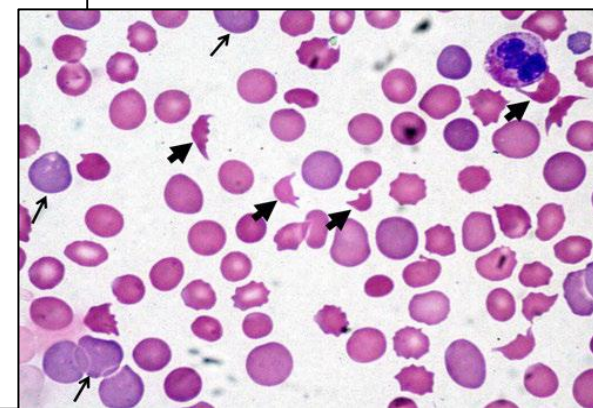
+ recentně průjem → Shiga toxin-produkující Escherichia Coli

rodinná anamnéza (TMA, selhání ledvin)

laboratorní vyšetření →

krvní obraz a diferenciál: počet trombocytů, Hb
retikulocyty, schistocyty, LDH
bilirubin, haptoglobin, přímý antiglobulinový test
fibrinogen, aPTT
renální a jaterní funkce

- **trombocytopenie:** $TC < 150 \times 10^9/l$ ($< 100 \times 10^9/l$ v graviditě) nebo pokles o více než 25 %
- **MAHA: anémie:** $Hb < 65 g/l$ + známky hemolýzy
- ↑schistocyty > 1 %
- ↑LDH > 1.5 násobek horní hranice normy
- ↓ haptoglobin, ↓ hemopexin
- ↑přímý bilirubin
- přímý antiglobulinový test (PAT) → negativní
- **+ ischemické poškození orgánů (mozek, ledviny)**



+ základní koagulační testy v normě

TROMBOCYTOPENIE + HEMOLYTICKÁ ANÉMIE + PORUCHA ORGÁNOVÝCH FCÍ (LEDVINY, MOZEK, JÁTRA) → TMA?

Diferenciální diagnostika TMA: TTP vs aHUS-STECHUS

trombotická trombocytopenická purpura = deficit ADAMTS13 < 10 % + PLASMIC skóre 6–7 bodů

PLASMIC skóre

ADAMTS13: 0.4–1.3 kU/l
inhibitor

Interpretation of scores:

0-4: Low risk for severe ADAMTS-13 deficiency.

5: Intermediate risk for severe ADAMTS-13 deficiency.

6-7: High risk for severe ADAMTS-13 deficiency.

PLASMIC score $\geq 6 \rightarrow$ vysoká pravděpodobnost TTP

- není přítomna koagulační porucha
- poškození ledvin méně pravděpodobné = vs jiné TMAs

Parameter	Points
Platelet count $<30 \times 10^9/L$	1
Hemolysis (reticulocyte count $>2.5\%$, haptoglobin undetectable, or indirect bilirubin >2.0 mg/dL)	1
No active cancer	1
No history of solid-organ or stem-cell transplant	1
MCV <90 fL	1
INR <1.5	1
Creatinine <2.0 mg/dL	1

Trombocytopenie = $TC < 150 \times 10^9/l$ nebo pokles o více než 25 %

MAHA, negativní Coombsův test, elevace LDH, orgánová dysfunkce

ano

ne

koagulační parametry
(PT, APTT, D-dimery)

jiná příčina

norma

abnormální

TMA

DIC

ADAMTS13

terapie příčiny
(sepsy)

< 5–10 %

> 5–10 %

TTP

výměna plasmy
kortikoidy
Rituximab (CD 20)

STEC kultivace
stolice/PCR

pozitivní

STEC HUS

podpůrná terapie

negativní

aHUS/aHUS
+ aktivace komplementu

terapie příčiny
+/- eculizumab
ravalizumab

lab artefakt
léky
HIT
potransfuzní purpura
selhání jater
malignity
chemoterapie, ozařování
transplantace
kardiochirurgie
autoimunita, vaskulitida
těžká malnutrice
sepsy (TAMOF)

Terapie TMA

ICU, monitorace hemodynamických parametrů, oxygenace, neurologického stavu

rozvoj orgánové dysfunkce: kóma, mozková ischemie, křeče, ischemie myokardu, srdeční selhání, arytmie, AKI

zahájení léčby během 4–8 hodin od prvního kontaktu s pacientem

CAVE před zahájením TPE odběry – aktivita ADAMTS13, protilátky ADAMTS13, PLASMIC score

Podpůrná terapie

podpora renálních fcí: krevní tlak, tekutiny, elektrolyty, event. RRT
podpora erythropoézy: železo, vitB12, kyselina listová + transfuze EK
NE transfuze trombokoncentrátů! x zvažovat při ŽOK
terapie infekčních komplikací

TTP: TPE/plasma, kortikoidy (SoluMedrol 1-2 mg/kg/den), rituximab

aHUS: TPE omezená účinnost, eculizumab (monoklonální protilátka proti C5 - brání aktivaci komplementu)

CAVE infekce (*meningokok*, *Streptococcus pn*, *Haemophilus infl*) – ATB profylaxe

STEC-HUS: podpůrná terapie

kaplacizumab humanizovaný imunoglobulin

vazba na multimery vWF inhibuje tvorbu komplexů vWF-trombocyty = brání vzniku trombu

neodstraňuje autoprottilátku proti ADAMTS13 zodpovědnou za iTTP, inhibicí tvorby diseminovaných mikrotrombů brání

trombocytopenii a orgánovému poškození, dokud se nepodaří aktivitu ADAMTS13 obnovit

imunitní TTP: kaplacizumab + TPE +/-steroidy → zkrácení doby do normalizace počtu TC, menší počet dnů TPE, méně dní ICU

+ ↓ úmrtí související s TTP, rekurence TTP, tromboembolická příhoda

rekombinantní ADAMTS13; schválen k použití u vrozené TTP

Terapeutická výměna plasmy (TPE):

- doplnění ADAMTS13
- odstranění protilátek proti ADAMTS13
- odstranění multimerů vWf

= neselektivní odstranění poškozujících látek a náhrada vyčerpaných ochranných látek

autoimunitní poruchy
zánětlivá onemocnění
selhání jater

transplantace ABO inkompatibilní

trombotické poruchy

(+ thrombocytopenia-associated multiple-organ failure: TAMOF)

S/D (solvent detergentní, směsná) plasma = ↓ riziko alergické reakce a virových infekcí

TPE denně, 1.0–1.5 plazmatického objemu 40–60 ml/kg

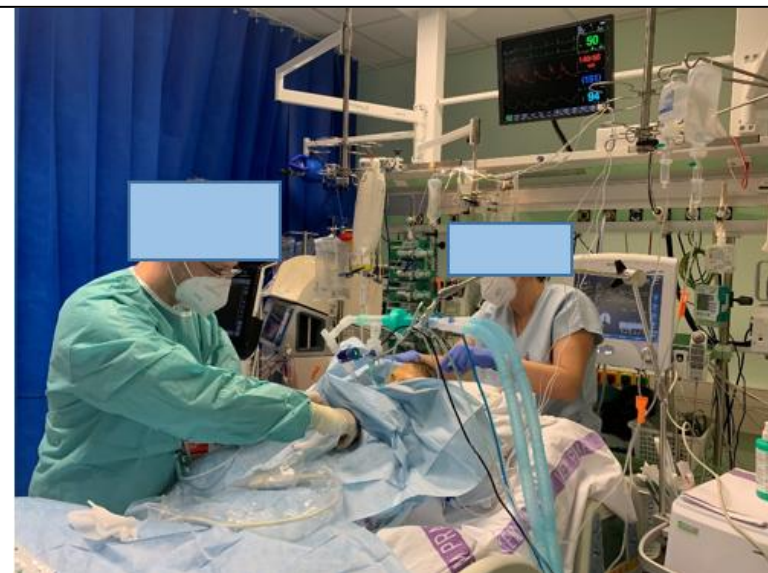
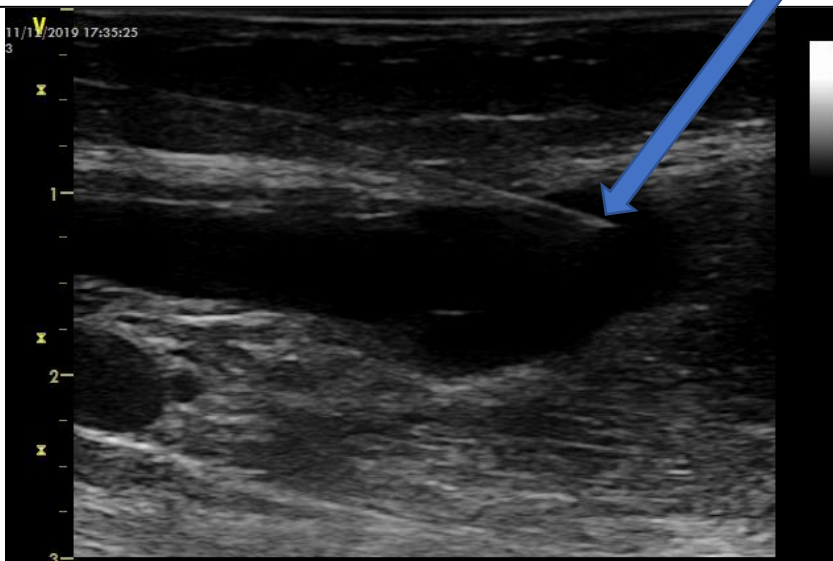
dialyzační katetr (vysoký průtok), regionální antikoagulace citrátem

→ do normalizace počtu trombocytů ($\geq 150 \times 10^9/l$, ústupu hemolýzy (normalizace LDH), bez progresu orgánové ischemie
riziko relapsu!

CMAJ 2017;189:E153 J Clin Apher 2024; 39:e22147

Komplikace spojené s TPE

hemodynamické, arytmie
eliminace léků se silnou vazbou na bílkoviny
a malým distribučním objemem
anafylaxe
vnitřní prostředí: hypokalcémie, alkalóza
cévní přístup



TMA = urgentní stavy, vyžadující urgentní intervenci

