

XVI. Pařízkovy dny

Ostrava-Poruba, 25.–26. březen 2010

Sborník abstrakt

Dysfibrinogenemie v dětském věku

T. Kuhn¹, R. Kotlín², B. Blažek¹, H. Ptoszková¹, I. Hrachovinová², J. E. Dyr²

¹ *Klinika dětského lékařství FN Ostrava*

² *Ústav hematologie a krevní transfuze Praha*

Dysfibrinogenemie je vada koagulace způsobená různými strukturními abnormalitami molekuly fibrinogenu. Jejím důsledkem je porucha funkce fibrinogenu. Rozlišuje se forma vrozená, anebo získaná. Vrozená forma je spojena se zvýšeným rizikem krvácení nebo trombózy. Dysfibrinogenemie je obvykle diagnostikována jako porucha tvorby fibrinu. Screeningovými testy jsou trombinový čas, reptilázový čas a srážecí aktivita fibrinogenu. Konfirmačním testem je stanovení antigenu fibrinogenu. Vrozená forma je charakteristická průkazem podobných laboratorních poruch u rodinných příbuzných a v případě potřeby i molekulární analýzou polypeptidu fibrinogenu anebo molekulárně genetickou analýzou genů jednotlivých fibrinogenových řetězců. Diagnóza získané dysfibrinogenemie se opírá o průkaz poruchy funkce jater a vyloučení vrozené dysfibrinogenemie u příbuzných. Byly prezentovány dvě nově zachycené a molekulárními metodami potvrzené mutační formy vrozené dysfibrinogenemie u celkem tří pacientů dětského věku ve dvou rodinách. Obě popsané dysfibrinogenemie jsou způsobené mutací v pozici 16 A α řetězce fibrinogenu.

HELLP syndrom (kazuistiky)

I. Michalec¹, O. Šimetka¹, M. Ľubušký², M. Procházka²

¹ *Porodnicko-gynekologická klinika FN Ostrava*

² *Porodnicko-gynekologická klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc*

Popisujeme kazuistiky dvou případů mladých rodiček se syndromem HELLP a odumřením plodu in utero. V jednom případě s nutností provedení postpartální hysterektomie pro konzervativně nezvládnutelné krvácení s rozvojem hemoragického šoku, ve druhém případě s rupturou jater.

Případ č. 1: 28letá primigravida, primipara přichází ve 32. týdnu gravidity na porodnicko-gynekologické oddělení FN Ostrava pro bolest v epigastriu, cefaleu, poruchy vizu, nauzeu se zvracením. Změnu zdravotního stavu udává od asi 4 hod před přijetím do nemocnice. *Vstupní klinické vyšetření:* Při vstupním klinickém vyšetření dominuje epigastrická bolest s výraznou palpační citlivostí v podjaterní krajině, mohutné otoky dolních končetin, cefalea a poruchy vizu ve smyslu neostrého vidění. Vstupní tlak je 180/120 mm Hg, pulz 110/s. Při ultrazvukovém vyšetření nacházíme mrtvý eutrofický plod odpovídající svou velikostí přibližně 32. týdnu gravidity, nejsou přítomny žádné ultrazvukové známky dlouhodobého odúmrť plodu. Při vaginálním vyšetření jsou zjištěny nepřipravené porodní cesty ke spontánnímu vedení porodu. *Vstupní laboratorní vyšetření:* Hb 109 g/l, trombocyty 36×10^9 /l, ALT 3,9 μ kat/l, AST 3,6 μ kat/l, LDH 17,1 μ kat/l, bilirubin celkový 71 μ mol/l, haptoglobin 0,07 g/l, Quick 76%, INR 1,2, APTT 34 s, trombinový čas 24 s, fibrinogen 1,9 g/l, AT III 81%, ABR – normální hodnoty acidobáze, moč chemicky bílkovina +++ . *Diagnóza:* Na základě vstupních klinických a paraklinických vyšetření byla stanovena diagnóza HELLP syndromu ve 32. týdnu gravidity s těžkou preeklampsií a mrtvým plodem. Vzhledem k nepřipravenému vaginálnímu nálezu a nutnosti okamžitého ukončení těhotenství byl indikován akutní císařský řez. Na doporučení hematologa a anesteziologa byl podán trombonáplav, další trombonáplav byl podán v průběhu výkonu. Byl proveden nekomplikovaný císařský řez v celkové anestezii s minimální krevní ztrátou do 500 ml, v průběhu výkonu byla zavedena sukční drenáž dutiny břišní. V pooperačním období pokračuje hemolýza s konzumpcí koagulačních faktorů s postupným rozvojem syndromu DIC. Opakovaně byla prováděna substituce krevních derivátů – krevní transfuze, plazma, AT III, fibrinogen. Z důvodu nezti-

šitelného krvácení bylo indikováno podání preparátu NovoSeven v terapeutické dávce s odstupem 2 hod. 12 hod po císařském řezu (asi 24 hod od prvních příznaků) přes maximální konzervativní terapii pokračuje krvácení z dutiny děložní, které nereaguje na uterotonickou léčbu. Dochází k postupnému rozvoji hemoragického šoku. Na základě ultrazukového vyšetření malé pánve bylo vysloveno podezření na krvácení do parametria a retroperitonea. Proto byla indikována operační revize dutiny břišní, kdy byla nalezena prokrváčená, tzv. Couvelairova děloha s hematodem v oblasti pravého parametria. Provedena simplexní abdominální hysterektomie. Další pooperační průběh byl již klidný, s nutností substituce krevních derivátů a s nutností řízení ventilace s podporou vazopresorů po dobu 12 hod. Překlad z JIP 3. pooperační den, dimise do domácí péče 10. pooperační den. Klinickému průběhu odpovídá i popis bioptického materiálu, ve kterém je popsána děloha s prokrváčeným intersticiem myometria, odpovídající klinické diagnóze syndromu DIC. Plod je eutrofický, hmotnosti 1 510 g, zmírá intrauterinně na asfyxii.

Případ č. 2: 30letá, primigravida, svobodná, zdravá, s negativní rodinnou, farmakologickou a alergickou anamnézou, nekuřačka, administrativní pracovnice. Těhotenství proběhlo bez pozoruhodností se standardní prenatalní péčí – celkem osm návštěv, včetně ultrazukových vyšetření v 10., 20. a 30. týdnu. Vše v normě s fyziologickým závěrem. *Vstupní klinické vyšetření:* Ve 37. týdnu těhotenství byla pacientka předána do péče PGK FN Olomouc. Vstupní kardiogram v normě, moč negativní, otoky DKK (mírné), váha + 17 kg, subjektivně bez výraznějších obtíží, TK 125/70 mm Hg. Akutní změna stavu nastává o 24 hod později. Pacientka je schváčená, anemická, stěžuje si na epigastrickou bolest, TK 110/60 mm Hg, proteinurie ++, ozvy plodu již nebyly zachyceny a ultrazukem potvrzen fetus mortuus. *Vstupní laboratorní vyšetření:* LDH > 41,8 μ kat/l, ALT 19,29 μ kat/l, AST 32,1 μ kat/l, bilirubin 151 μ mol/l, urea 9,7 mmol/l, kreatinin 149 μ mol/l, CRP 237 mg/l, krevní obraz – leukocyty $26,7 \times 10^9/l$, Hb 111 g/l, trombocyty $26 \times 10^9/l$, retikulocyty 0,037, INR 1,22, aPTT 31,6 s; fibrinogen 4,9 g/l, D-dimery 22 208 μ g/l, AT 50%. *Diagnóza:* Pacientka indikována k akutnímu císařskému řezu. Porozen mrtvý plod 2 640 g/50 cm, děvče. Zároveň nalezeno hemoperitoneum – volná tekutina a koagula celkem zhruba 1 800 ml. Maximum koagul bylo lokalizováno subhepatálně. K operaci přivolán chirurg, který nachází subkapsulární hematom s perforací – resekcí výkon není pro DIC indikován. Lokálně aplikován Tachosyl a Traumacel, perforace následně překryta omentem a zavedena drenáž. Peroperačně aplikován dvakrát trombonáplav, čtyřikrát erymasa, čtyřikrát plazma. Rekonvalescence v šestineděli bez komplikací. Ruptura dle UZ a MR obrazu zhojena po třech měsících. Pacientka po roce porodila opět císařským řezem v termínu zdravé dítě. Těhotenství proběhlo bez projevů preeklampsie či syndromu HELLP.

Popisujeme na dvou kazuistikách obrazy HELLP syndromu s velmi rychlým nástupem. Pooperační rozvoj je komplikován přítomností DIC s následným hemoragickým šokem a nutností provedení hysterektomie u mladé bezdětné ženy a rupturou jater ve druhém případě. HELLP syndrom je jednou z nejzávažnějších, ale relativně vzácných porodnických komplikací. Incidence choroby v ČR není známa. Jeho vznik je obtížně předvídatelný. Je provázen vysokou prematuritou novorozenců a vysokou morbiditou matek i novorozenců. Časná diagnostika, intenzivní monitoring a aktivní management se významně podílí na prevenci rozvoje těžkých forem HELLP syndromu a vede ke snížení mateřské i neonatální mortality a morbidity.

Literatura

1. Sibai BM, Ramadan MK, Usta ISM. Maternal Morbidity and Mortality in 442 Pregnancies With Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets (HELLP Syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000–1006.
2. Šimetka O, Brychtová P, Procházková J et al. Laboratorní změny aktivace endotelu u syndromu HELLP = Changes of endothelium activation in HELLP syndrome. *Gynekolog* 2008; 17: 54–56.
3. Taylor FBJ, Toh CH, Hoots WK et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1327–1330.
4. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 26: 8.

Strategie terapie trombocytopenie u pacienta s hepatitidou C

L. Rožnovský

Klinika infekčního lékařství FN Ostrava

Mírnou trombocytopenií s počtem trombocytů pod $150 \times 10^9/l$ je možno zaznamenat u 2/3 pacientů s chronickým jaterním onemocněním, trombocytopenie v rozmezí $50–75 \times 10^9/l$ je prokazována u desetin pacientů s jaterní cirhózou. K rozvoji trombocytopenie u chronických hepatitid přispívá portální hypertenze, hypersplenismus, snížená tvorba trombopoetinu v játrech, suprese kostní dřeně indukovaná virem hepatitidy C, ale i léčba pegylovaným interferonem α . Společný výskyt chronické hepatitidy C a imunitní trombocytopenie (ITP) je v České republice pravděpodobně vzácný. U pacientů infikovaných virem hepatitidy C je trombocytopenie klinicky významnější zejména vzhledem k omezeným možnostem protivirotické léčby (pegylovaný interferon α s ribavirinem). Naproti tomu u pacientů infikovaných virem hepatitidy B nepředstavuje trom-

bocytopenie tak závažný problém. Léčba pegylovaným interferonem není vhodná u pacientů s chronickou hepatitidou B se závažnou trombocytopenií. Bezpečnější variantu léčby představuje lamivudin, adefovir, entecavir a tenofovir, navíc uvedené léky neprohlubují trombocytopenii a mohou se kombinovat s kortikoterapií nebo s imunosupresivní léčbou. U pacientů s chronickou hepatitidou C, případně i s kompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh A) s mírnou trombocytopenií, probíhá léčba pegylovaným interferonem s ribavirinem většinou bez komplikací. Léčbu je možno zahájit při počtu trombocytů $75\text{--}90 \times 10^9/\text{l}$, pokud během léčby dojde k poklesu počtu trombocytů pod $50 \times 10^9/\text{l}$, je indikováno snížení dávky pegylovaného interferonu, při trombocytopenii pod $25 \times 10^9/\text{l}$ přerušení léčby, případně i ukončení léčby, pokud nedojde k vzestupu počtu trombocytů. Snížení dávky interferonu nebo předčasné ukončení léčby bohužel snižuje naději na trvalé vyloučení viru hepatitidy C. Pro pacienty se závažnou trombocytopenií při chronické hepatitidě C není v současné době schválena žádná standardní léčba. Klinicky je vhodné rozlišit pacienty do dvou skupin, a to pacienty s dekompenzovanou jaterní cirhózou a pacienty s kompenzovaným jaterním onemocněním. U pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh B nebo C) není indikována protivirová léčba pro malou účinnost a pro vysoké riziko komplikací spojených s podáním interferonu α , zejména krvácení při prohloubení trombocytopenie a infekčních komplikací při neutropenii. U těchto pacientů je nezbytná spolupráce s transplantačním centrem. Pokud se u pacientů s chronickou hepatitidou C a stabilizovanou jaterní cirhózou (Child-Pugh A) vyskytne závažnější trombocytopenie před zvažovanou protivirovou léčbou, je indikováno podrobnější hematologické vyšetření k určení etiologie trombocytopenie. Pegylovaný interferon svým imunostimulačním účinkem pravidelně zhoršuje průběh autoimunitních onemocnění, např. ulcerózní kolitidy, psoriázy či revmatických onemocnění, obdobně nepříznivě by mohl ovlivnit průběh ITP. Pokud je prokázána ITP, nejdříve se léčí uvedená choroba a až následně se zvažuje protivirová léčba. Pro první linii léčby ITP se jeví vhodnější podání vysokých dávek imunoglobulinu, protože vysoké dávky kortikoidů mohou zvýšit replikaci viru hepatitidy C. Rovněž splenektomii je nutno pečlivě zvažovat až kontraindikovat pro výrazné riziko závažných infekcí (OPSI syndrom), toto riziko může navíc prohloubit neutropenie v průběhu léčby pegylovaným interferonem. Pro druhou linii léčby IPT se jeví vhodnější agonisté trombopoetinu druhé generace (eltrombopag, romiplostim). Romiplostim (Nplate) je v ČR registrován, aplikuje se subkutánně, ale o jeho podání u pacientů s jaterním onemocněním není dostatek informací. První povzbudivé výsledky s perorálním podáním eltrombopagu u pacientů trombocytopenií a jaterní cirhózou indukovanou virem hepatitidy C byly publikovány v roce 2007. Úvodní měsíční léčba eltrombopagem vedla k vzestupu počtu trombocytů nad $100 \times 10^9/\text{l}$, což umožnilo zahájit protivirovou léčbu při pokračujícím podání eltrombopagu. V současné době probíhá v České republice klinická studie ENABLE 2 (Praha, Hradec Králové) s podáním eltrombopagu u pacientů s chronickou hepatitidou C a trombocytopenií, do studie je možno po domluvě zařadit indikované pacienty, např. jeden pacient z Ostravy je léčen v Hradci Králové. Závažnější trombocytopenie může představovat kontraindikaci protivirové léčby chronické hepatitidy C. Rozvoj trombocytopenie v průběhu protivirové léčby, který je spojen s redukcí dávky pegylovaného interferonu, snižuje naději na vyléčení pacientů. Agonisté trombopoetinu druhé generace, zejména eltrombopag, se jeví slibnými přípravky pro léčbu trombocytopenie u těchto pacientů.