

complexes, as in HIT. It is prudent to choose from among the nonheparin antithrombotic agents – direct oral F.Xa inhibitors, direct thrombin inhibitors and indirect F.Xa inhibitors for the treatment of thrombosis.

**Key words:** heparin-induced thrombocytopenia (HIT), vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT), atypical venous thrombosis, cerebral venous thrombosis, portal venous thrombosis, platelet factor 4, PF4-ELISA HIT assay, PF4 platelet activation functional test.

## Úvod

Krátce po celosvětovém zahájení očkování proti SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) se objevily obavy z možné souvislosti mezi vakcinací, závažnou trombocytopenií a vznikem trombózy v atypických lokalizacích, zejména v mozkových žilních splavech (také nazývanou mozkovou žilní trombózou, CVT – cerebral venous thrombosis) (1). Obavy se primárně týkaly vakcíny AstraZeneca (ChAdOx1 nCov-19), později také vakcíny Johnson&Johnson (Ad26.COV2.S).

Vlády a regulační úřady na základě analýzy rizika a benefitu reagovaly omezením podávání těchto vakcín na určité skupiny obyvatel. Zkoumáním okolností vzniku postvakcinačních komplikací bylo zjištěno, že se jedná o obdobný mechanismus jako u **heparinem indukované trombocytopenie (HIT)**, která vzácně vzniká po aplikaci heparinu, ale také v souvislosti s užíváním jiných medikamentů nebo v průběhu bakteriálních a virových infekcí. Pro odlišení obou stavů se začal pro tento nový syndrom razit termín **vakcínou indukovaná imunitní trombotická trombocytopenie (VITT)** (2, 3).

O případech trombózy v atypických lokalizacích přinesly informace lékařské časopisy a Evropská léková agentura (EMA). Postižení lidé byli předtím zcela zdraví nebo měli stabilizované, nezávažné chronické nemoci a jen velmi málo z nich v minulosti již prodělalo hlubokou žilní trombózu nebo mělo prokázanou laboratorní trombofilii. Většina pacientů byly ženy mladší 50 let, z nichž některé užívaly estrogenovou perorální substituci nebo antikoncepci. U vysokého procenta postižených syndromem VITT se objevila trombóza na neobvyklých místech – často to byla trombóza mozkových žilních splavů nebo trombóza portální žíly (PVT – portal venous thrombosis), splachnických či jaterních žil.

U dalších se vyskytly hluboké žilní tromby, plicní embolie nebo akutní arteriální trombózy. Medián počtu krevních destiček při diagnóze VITT byl přibližně 20 000–30 000/mm<sup>3</sup> (rozmezí 10 000–110 000/mm<sup>3</sup>), ale rychlost poklesu počtu trombocytů, která předcházela trombóze, není zatím známa. Vysoké hladiny D-dimerů a nízké hladiny fibrinogenu byly běžné a naznačují systémovou aktivaci koagulace. Přibližně 40 % pacientů na VITT zemřelo, někteří na ischemickou cévní mozkovou příhodu (iCMP), mozkové krvácení s edémem nebo kombinaci obou stavů, často po nasazení antikoagulace (2, 3).

## Hledání souvislosti

Klinický obraz středně těžké až těžké trombocytopenie provázené trombózou v neobvyklých lokalizacích vznikající 1–2 týdny po vakcinaci proti SARS-CoV-2 připomíná závažnou HIT 2. typu, která je vzácnou komplikací heparinové léčby. Může nastat během podávání jakékoliv formy a množství heparinu (většinou po aplikaci nefrakcionovaného heparinu – UFH, častěji hovězího, ale také po nízkomolekulárním heparinu – LMWH) 7–14 dnů od počátku léčby (2, 4).

HIT se objevuje ve dvou velmi odlišných formách, označovaných jako HIT 1. typu a HIT 2. typu. **HIT 1. typu je zcela benigní přechodná trombocytopenie**, jejíž příčinou je přímá, neimunitní interakce mezi heparinem a cirkulujícími trombocyty, které se shlukují a sekvestrují. HIT 1. typu je proto označována za **neimunitní trombocytopenii spojenou s heparinem**. Jedná se o nejčastější polékovou trombocytopenii objevující se 2–3 dny po zahájení léčby heparinem. Je pro ni charakteristický asymptomatický, přechodný a mírný pokles krevních destiček (vzácně pod 100 000/mm<sup>3</sup>), který ustupuje do 4 dnů i bez vysazení heparinu. Není nutné žádné další laboratorní vyšetření kromě krevního obrazu a nevzniká zde zvýšené riziko jakékoliv trombózy (4, 5).

**HIT 2. typu je autoimunitně podmíněná poléková trombocytopenie**, která se typicky objevuje o něco později než předchozí typ, 4–14 dnů po expozici heparinu, a může představovat život nebo končetinu ohrožující komplikaci. Dochází k progresi původní trombózy, pro kterou byl heparin podáván, nebo vznikají nové tromby v žilách, méně často v tepnách, kdekoli v těle. **Pokud se v klinické praxi mluví o HIT, většinou se jedná o HIT 2. typu**. U pacientů léčených heparinem déle než 4 dny byla zaznamenána 1,2 % incidence HIT 2. typu, z nich 29 % mělo trombózu (6).

Příčinou imunitně podmíněné polékové trombocytopenie jsou autoprotilátky proti komplexu heparin-PF4, který vzniká elektrochemickou interakcí mezi heparinem a **destičkovým faktorem 4 (Platelet Factor 4; PF 4)**, proteinový tetramer, malý cytokin ze skupiny chemokinů uvolňovaný z α-granulí aktivovaných trombocytů podporující koagulaci, hojení ran a zánět).

V **komplexu heparin-PF4** funguje negativně nabitý heparin jako haptén, molekula schopná vyvolat imunitní odpověď pouze tehdy, je-li navázána na kladně nabitý nosič, většinou protein. Navázáním heparinu na PF4 se mění prostorové uspořádání makromolekuly tělu vlastního PF4 proteinu, tvořeného 70 aminokyselinami. Vzniká tak nový, tělu vlastní antigen, proti kterému vytváří organismus autoprotilátky (HIT protilátky), nejčastěji ve třídě IgG. Jedná se tedy o autoimunitní onemocnění.

Navázáním IgG na heparin-PF4 vzniká **imunokomplex heparin-PF4-IgG** (7, 8). Tvorba protilátek vyžaduje určitý čas, proto se nástup symptomů opoždí o několik dnů od zahájení léčby heparinem. Pokud byl ale pacientovi v předchozích 3–4 měsících již jednou podán heparin, může se HIT 2. typu rozvinout již během 24 hodin.

Imunokomplexy heparin-PF4-IgG se vážou na Fc receptory membrány trombocytů a aktivují je (Fc receptor – receptor pro krystalizovatelný fragment imunoglobulinu). Aktivované trombocyty uvolňují protrombotické mikročástice zvyšující tvorbu trombinu (F. IIa) a stimulují monocytů k tvorbě tkáňového faktoru (F. III). Trombocyty s navázanými imunokomplexy jsou zadržovány ve slezině a dochází k různě závažné trombocytopenii. **Přes trombocytopenii však nepatří krvácení, na**