

**rozdíl od jiných polékových imunitních trombocytopenických syndromů**, k typickým projevům HIT 2. typu (9). Patofyziologii HIT 2. typu přehledně popisuje Obr. 1.

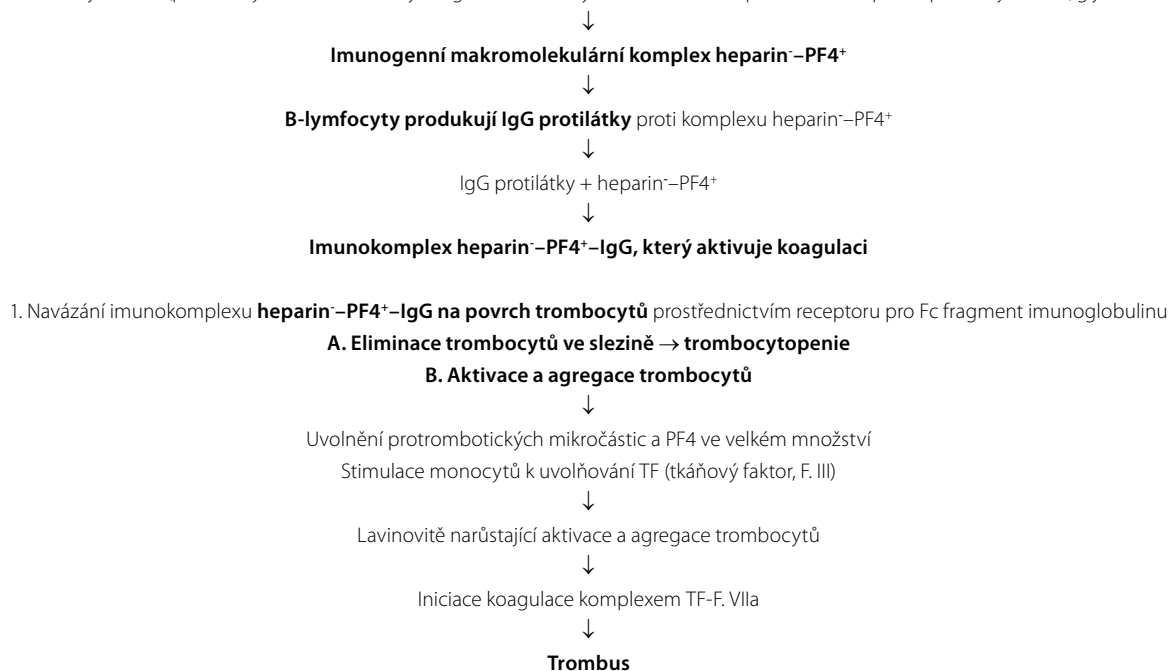
Příčinou stejného protrombotického stavu mohou být také další léky, které nesou záporně nabitě ionty (např. chondroitin sulfát), negativně nabitě membrány virů, bakterií a dokonce totální endoprotéza kolenního kloubu (9). Pokud se autoprotilátky aktivující trombocyty, závažná trombocytopenie a trombóza objeví bez předchozí aplikace heparinu, mluvíme o **spontánním neheparinovém autoimunitním HIT syndromu** (10). Jak bylo uvedeno, vzniká HIT 2. typu klasicky v průběhu aplikace heparinu, možný je však také jiný, atypický průběh, kdy se trombocytopenie a trombóza rozvíjí až 3 týdny po vysazení heparinu (**opožděný HIT**) nebo HIT přetrvává několik týdnů po jeho vysazení (**perzistující/refrakterní HIT**) (11).

## Vakcíny, virus a trombózy v atypických lokalizacích

Dvě nedávno publikované práce prokázaly kauzální souvislost mezi aplikací vakcíny AstraZeneca (ChAdOx1 nCov-19) a vznikem velmi vzácné VITT. K dubnu 2021 bylo v souvislosti s první dávkou vakcíny AstraZeneca v Německu registrováno 60 případů atypických trombóz, z toho 6 úmrtí na 1,4 mil. očkovaných, v Norsku 5 případů a 3 úmrtí na 132 686 očkovaných, ve Velké Británii 79 případů a 19 úmrtí na 20,2 mil. očkovaných (2, 3, 12). V USA se 1–2 týdny po očkování 6,8 mil. osob vakcínou Johnson&Johnson objevilo 6 případů trombózy mozkových žilních splavů u žen ve věku 18–48 let. Postižení bylo provázeno závažnou trombocytopenií. Klinický průběh byl podobný jako u HIT 2. typu a zjištěnou příčinou byly také anti-PF4 IgG protilátky (13, 14, 15, 16).

### Obr. 1. Patofyziologie HIT 2. typu

heparin + destičkový faktor 4 (proteinový tetramér uvolněný z  $\alpha$ -granul trombocytů k neutralizaci heparinu nebo heparinu podobných látek, glykosaminoglykanů)



2. Vazba imunokomplexu **heparin–PF4+–IgG na povrch endotelu** prostřednictvím heparansulfátu na endotelové buňky → aktivace TF → komplex TF-F. VIIa aktivuje koagulační kaskádu → trombus

Po aplikaci mRNA vakcín Moderna a Pfizer-BioNTech byla popsána akutní imunitní trombocytopenická purpura (ITP) provázená krvácením bez vzniku trombózy, ale také žilní trombózy v atypických lokalizacích (17). Po vakcínách AstraZeneca a Johnson&Johnson, obsahujících rekombinantní šimpanzí adenovirový vektor kódující spikový protein, se objevily případy VITT provázené trombózami v atypických lokalitách a někdy krvácením, bohužel také s poměrně vysokou mortalitou (2, 3).

Retrospektivní kohortová studie zjišťovala absolutní riziko CVT a PVT během 2 týdnů po diagnostikování infekce covid-19 a posuzovala relativní riziko ve srovnání s chřipkou a aplikací mRNA vakcíny proti SARS-CoV-2. Absolutní incidence CVT a PVT v průběhu 14 dnů po diagnóze covid-19 byla 42,8 případů na milion osob, respektive 392,3 případů na milion osob. Přitom mortalita spojená s CVT byla 17,4%, u PVT 19,9%. V průběhu dalších týdnů od začátku onemocnění incidence CVT a PVT prudce klesala.

Pro srovnání, spontánní incidence CVT a PVT se v celé dospělé populaci během kterýchkoliv dvou týdnů v roce pohybuje mezi 0,53 a 0,77 případů na milion osob. To nepřímo potvrzuje kauzální vztah mezi infekcí covid-19 a trombózami v atypických žilních oblastech. U chřipky bylo relativní riziko CVT ve srovnání s infekcí covid-19 téměř čtyřikrát nižší, po aplikaci mRNA vakcíny téměř sedmkrát nižší. Pokud se týká PVT, bylo riziko u chřipky asi dvakrát nižší a u mRNA vakcíny více než sedmkrát menší (17, 18).

## Patogeneze VITT

Vakcíny AstraZeneca a Johnson&Johnson používají jako vektor (nosič nebo obal) opičí adenovirus přenášející do nich vloženou DNA, která kóduje instrukce pro syntézu specifických koronavirových proteinů v imunitních buňkách lidského organismu.