

Podobně jako u HIT 2. typu vzniká imunogenní komplex heparin-PF4, tak v případě VITT interaguje PF4 s negativně nabitým dvojvláknem DNA obsaženým ve vakcíně. DNA je silný adjuvant, ovlivňující imunitní odpověď. Zesílením a modulací vrozené imunity může dojít k prolomení imunotolerance k pozitivně nabitým proteinům buněčného jádra, histonům, jak bylo prokázáno mnoha experimenty u systémového lupus erythematodes nebo u sklerodermie. Analogii interakce DNA-histon je v případě VITT interakce s PF4 za vzniku komplexu DNA-PF4 (19).

Po injekčním nitrosvalovém podání vakcíny dochází k lokálním tkáňovým mikrotraumatům a mikrokrvácením. To umožní, aby ve vakcíně obsažené adenovirové obaly, proteiny buněčných kultur, ve kterých byl virus množen (více než 1 000 proteinů, které byly ve vakcíně identifikovány), volná DNA a EDTA přišly v krvi do kontaktu s trombocyty. Patologická imunitní reakce se zde rozbíhá extravaskulárně, zatímco u HIT intravaskulárně.

Krevní destičky mají, kromě své nezastupitelné funkce v boji s infekcí, při hojení ran a tvorbě krevních sraženin, také významnou imunitní roli. Aktivované trombocyty obklopují cizorodé látky a uvolňují ze svých granulí signální molekuly PF4. Elektrochemickou interakcí mezi DNA a PF4 vznikají **imunogenní komplexy DNA-PF4** a jsou na místě pohlcovány antigen-prezentujícími buňkami, které v regionálních lymfatických uzlinách aktivují makrofágy a B-lymfocyty. Aktivaci B-lymfocytu dochází k jeho dělení (klonální proliferaci) a maturaci za vzniku velkého množství plazmocytů produkujících IgG protilátky namířené proti konkrétnímu antigenu. V krvi se tvoří **imunokomplexy DNA-PF4-IgG**, které jsou podobně jako u HIT 2. typu příčinou trombocytopenie a trombóz. Na základě tohoto modelu se lze domnívat, že jakákoliv DNA vektorová vakcína může navodit u predisponovaných jedinců stejný typ autoimunitní reakce. Klíčovými faktory vzniku VITT by mohly být velikost dávky podané DNA a zapojení PF4 v místě mikrovaskulárního poranění (2, 20)

Rizikové faktory HIT a VITT

Přestože víme, že heparin, některé další léky a vakcíny mohou spustit nežádoucí imunitní odpověď, nebyl zatím zjištěn žádný konkrétní rizikový faktor, ať už vrozený nebo získaný. Proto nelze použít prognostický test, který by identifikoval ohrožené osoby. Pokud byli postižení lidé nějak predisponováni ke vzniku HIT 2. typu a VITT, nevíme jak. Někdy jsou jako rizikové faktory HIT 2. typu uváděny dlouhodobá intravenózní aplikace UFH, chirurgický výkon a ženské pohlaví (8).

Naproti tomu žilní tromboembolická nemoc (TEN), postihující převážně žily pánve a dolních končetin, je multifaktoriální onemocnění, jehož riziko určují známé získané a vrozené rizikové faktory. Také zde se však setkáváme s případy idiopatických, neprovokovaných trombóz, v některých případech signalizujících skrytě se rozvíjející celkové onemocnění.

Rozdíl je také ve výskytu klasické TEN a trombocytopenických trombóz v atypických lokalizacích. Incidence TEN je nejvyšší ve věku nad 75 let, VITT u osob mladších 50 let.

Diagnostika

Pro diagnostiku a snadnější odlišení HIT 2. typu od trombocytopenií z jiných příčin nám může posloužit několik klinických

vodítek: **1. časová souvislost**, kdy trombocytopenie vzniká většinou mezi 5. až 10. dnem od začátku podávání heparinu, **2. v krevním obraze je mírná až středně těžká trombocytopenie** v rozmezí 100 000–150 000/mm³, vzácně pod 100 000/mm³ (u VITT je popisován výraznější pokles v rozmezí 10 000–110 000/mm³ od mírné po těžkou trombocytopenii, s průměrným počtem krevních destiček v publikovaných zprávách 20 000/mm³), **3. žilní nebo tepenné trombózy spojené s trombocytopenií** (častěji se objevuje žilní tromboembolická nemoc, tepenné trombózy projevující se jako infarkt myokardu nebo iCMP jsou vzácnější) nebo s dalšími, **méně obvyklými klinickými projevy** – žilní končetinovou gangrénou (v důsledku deplece proteinu C, pokud byla léčba hluboké žilní trombózy zahájena warfarinem), oboustranným hemoragickým infarktem nadledvin, kožními lézemi v místech injekčních vpichů při aplikaci LMWH. Vznik trombózy může předcházet trombocytopenii až u 25 % pacientů. Vznikají také **akutní systémové projevy** (teplota, zimnice, návaly, hypertenze, tachykardie, dušnost, bolest na hrudníku). Na rozdíl od jiných polékových imunitních trombocytopenií zde nevzniká krvácení. **4. průkaz destičky aktivujících HIT protilátek** v plazmě ELISA metodou (**PF4-dependentní ELISA HIT test**, zkráceně **PF4-ELISA HIT test** nebo také **HIT Ig ELISA test**) a vyšetřením aktivity destiček (funkční vyšetření) – **14C-serotonin uvolňovací test (SRA, Serotonin Release Assay)**, **heparinem-indukovaná agregace destiček (HIPA, Heparin-Induced Platelet Activation)** a **PF4 funkční test aktivity destiček** (21, 22).

Syndrom VITT je charakterizován: 1. žilními nebo tepennými trombózami, zejména v atypických lokalizacích (mozkové žilní splavy, splachnické žíly), **2. mírnou až těžkou trombocytopenií** (viz výše), **3. průkazem destičky aktivujících protilátek** ELISA metodou (HIT Ig ELISA test) a funkčním vyšetřením aktivity destiček (SRA, PF4 funkční test aktivity destiček). První dvě známky a časová souvislost s vakcínami proti SARS-CoV-2, nikoliv s podáváním heparinu, odlišuje VITT od HIT 2. typu. Dalším rozdílem jsou krvácivé projevy (petechie, purpura, ekchymózy, epistaxe, slizniční krvácení), u VITT poměrně časté, zatímco u HIT 2. typu vzácné.

Skriningovým laboratorním vyšetřením při podezření na HIT 2. typu zjišťujeme v séru imunoenzymatickou metodou ELISA (**HIT Ig ELISA test**) titr IgG protilátek vázajících komplex heparin⁻ – PF4⁺ (anti-heparin⁻ – PF4⁺ – IgG). Vyšetření je široce dostupné a má > 99% senzitivitu. Jeho 30–70% specifická se zvyšuje při dosažení vyšší optické hustoty > 2,0. Nízkou pozitivitu autoprotilátek lze prokázat také u zcela zdravých lidí. Náhodně byly zjištěny u 5–7% dárců krve, kdy však výsledek ELISA testu měl velmi nízkou absolutní optickou hustotu 0,4 ≤ 1,0 (13).

Funkční vyšetření zjišťují aktivitu trombocytů. Jednodušší HIPA test hodnotí agregaci dárcovských trombocytů po přidání plazmy pacienta v přítomnosti heparinu a má 35–85% senzitivitu. Metoda SRA s 95% senzitivitou a specifitou je méně dostupná. Zde je známkou aktivity trombocytů, potvrzující diagnózu HIT, uvolňování serotoninu a mikročastic po přidání plazmy vyšetřovaného pacienta (5). Protože protilátky aktivují trombocyty, pouze pokud jsou navázány na destičkový faktor 4, lze přidáním volného PF4 do zkoumaného vzorku séra nemocného výrazně zvýšit citlivost vyšetření tzv. **PF4 funkčním testem aktivity destiček** (test zvýšení aktivity trombocytů destičko-