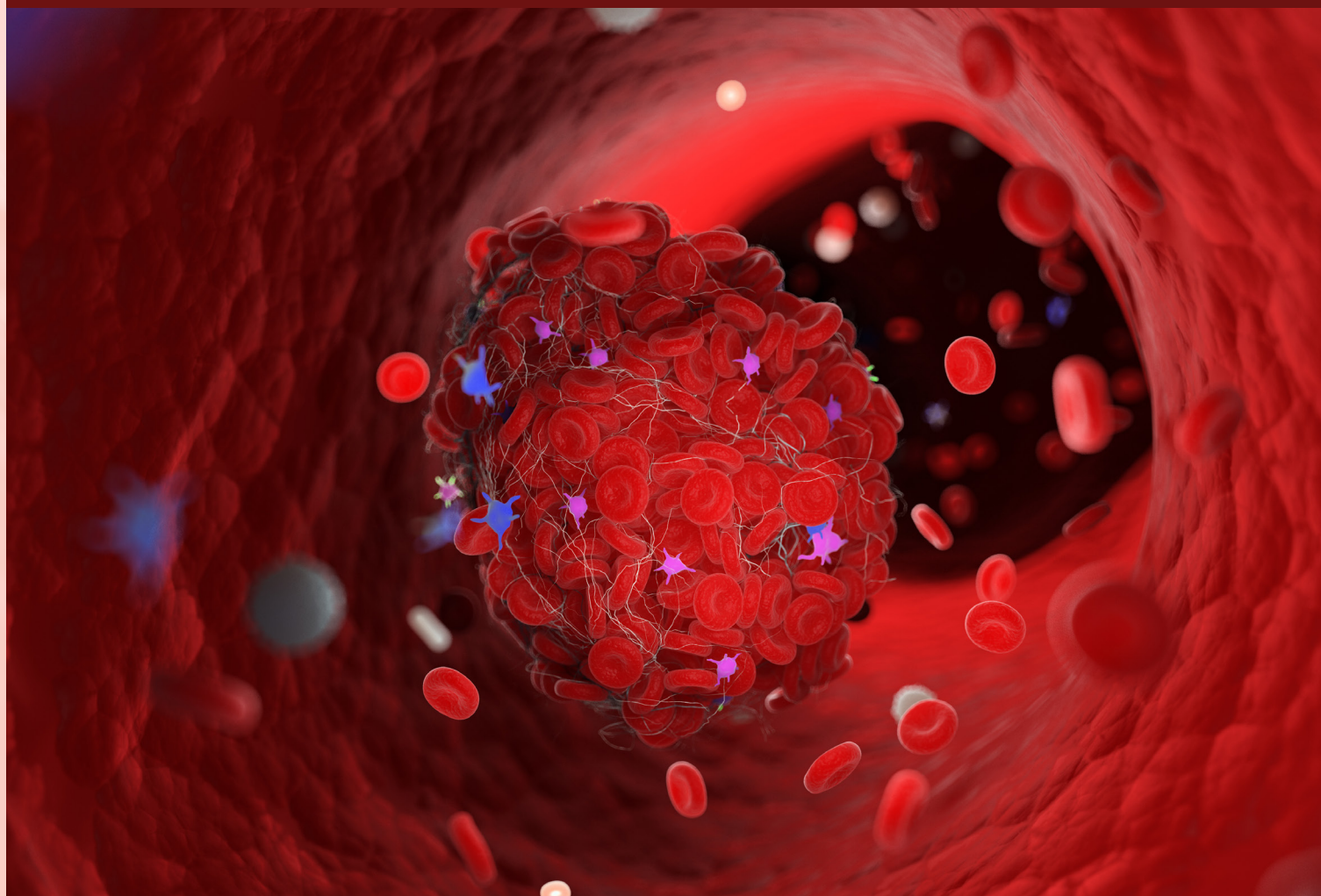


# Diagnostika a léčba trombotických mikroangiopatií u dětí

doc. MUDr. Mgr. Terezie Šuláková, Ph.D.,  
doc. MUDr. Květa Bláhová, CSc., MUDr. Jan Papež, Ph.D.,  
MUDr. Jiří Štarha, Ph.D., prof. MUDr. Tomáš Seeman, CSc., MBA

[www.solen.cz](http://www.solen.cz) | [www.pediatricpropraxi.cz](http://www.pediatricpropraxi.cz) | ISSN 1213-0494 | Ročník 26 | 2025 | Supplementum C



# Doporučené postupy Sekce dětské nefrologie České pediatrické společnosti pro diagnostiku a léčbu trombotických mikroangiopatií u dětí

doc. MUDr. Mgr. Terezie Šuláková, Ph.D.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Květa Bláhová, CSc.<sup>2</sup>, MUDr. Jan Papež, Ph.D.<sup>3</sup>,  
MUDr. Jiří Štarha, Ph.D.<sup>3</sup>, prof. MUDr. Tomáš Seeman, CSc., MBA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika dětského lékařství LF OU a FN Ostrava

<sup>2</sup>Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>3</sup>Pediatrická klinika LF MU a FN Brno

Trombotické mikroangiopatie (TMA) jsou skupinou onemocnění, která je spuštěna poškozením nebo funkční poruchou endotelu. Charakteristickými znaky TMA jsou mikroangiopatická hemolytická anémie, trombocytopenie a ischemické poškození orgánů na podkladě mikrotrombotizace v kapilárním řečišti. Nejčastěji poškozeným orgánem jsou ledviny. V dětském věku se TMA vyskytuje jak v primární formě, tak mnohem častěji v sekundární, tj. získané formě – a to zejména při infekci shiga-toxin produkující *E. coli*. Porozumění epidemiologickým souvislostem, podmiňujícím příčinám, laboratorním a klinickým nálezům a diferenciální diagnóze je nezbytné pro urgentní cílenou terapii těchto život ohrožujících stavů. Níže uvedený text je doporučením Sekce dětské nefrologie České pediatrické společnosti a vychází ze současných doporučení expertů Evropské a Mezinárodní společnosti pro dětskou nefrologii.

**Klíčová slova:** trombotická mikroangiopatie, hemolyticko-uremický syndrom, trombotická trombocytopenická purpura, děti, adolescenti.

## Recommended procedures of the Pediatric nephrology section of the Czech pediatric society for the diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathies in children

Thrombotic microangiopathy (TMA) is a group of disorders triggered by endothelial injury or dysfunction. TMA is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and ischemic organ injury due to thrombosis in microvasculature. The most often damaged organs are kidneys. TMA is observed as primary or most frequently secondary, acquired form – especially linked to shiga-toxin producing *E. coli* infection. Understanding of epidemiology, pathophysiology, laboratory and clinical signs and differential diagnosis is crucial for early and on-time specific diagnostic approach of this life-threatening diseases. The text below is a recommendation of the Pediatric Nephrology Section of the Czech Pediatric Society and is based on the current recommendations of experts from the European and International Society for Pediatric Nephrology.

**Key words:** thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, children, adolescents, thrombotic thrombocytopenic purpura.

### DECLARATIONS:

#### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

#### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

#### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

#### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2025;26(Suppl. C):2-15  
<https://doi.org/10.36290/ped.2025.001>

doc. MUDr. Mgr. Terezie Šuláková, Ph.D.  
terezie.sulakova@fno.cz

## Trombotické mikroangiopatie

### 1. Úvod – obecná charakteristika problému

Trombotické mikroangiopatie (TMA) jsou systémová onemocnění zahrnující skupinu chorob z různých příčin, které jsou klinicky charakterizované mikroangiopatickou hemolytickou

anémií (MAHA), trombocytopenií a ischemickým poškozením orgánů. **Nejčastěji poškozeným orgánem jsou ledviny**, ale může být postižen jakýkoliv orgán – centrální nervový systém, kardiovaskulární systém, gastrointestinální systém, respirační systém aj. Průběh onemocnění může být jak akutní (vedoucí až k náhlé smrti) tak chronický (s postupným poškozením orgánů, které

progreduje do úplné ztráty funkce), a je také často spojený s rizikem rekurencí (1, 2). Podrobné dělení TMA je uvedeno v tabulce 1 a obrázku 1.

#### Definice

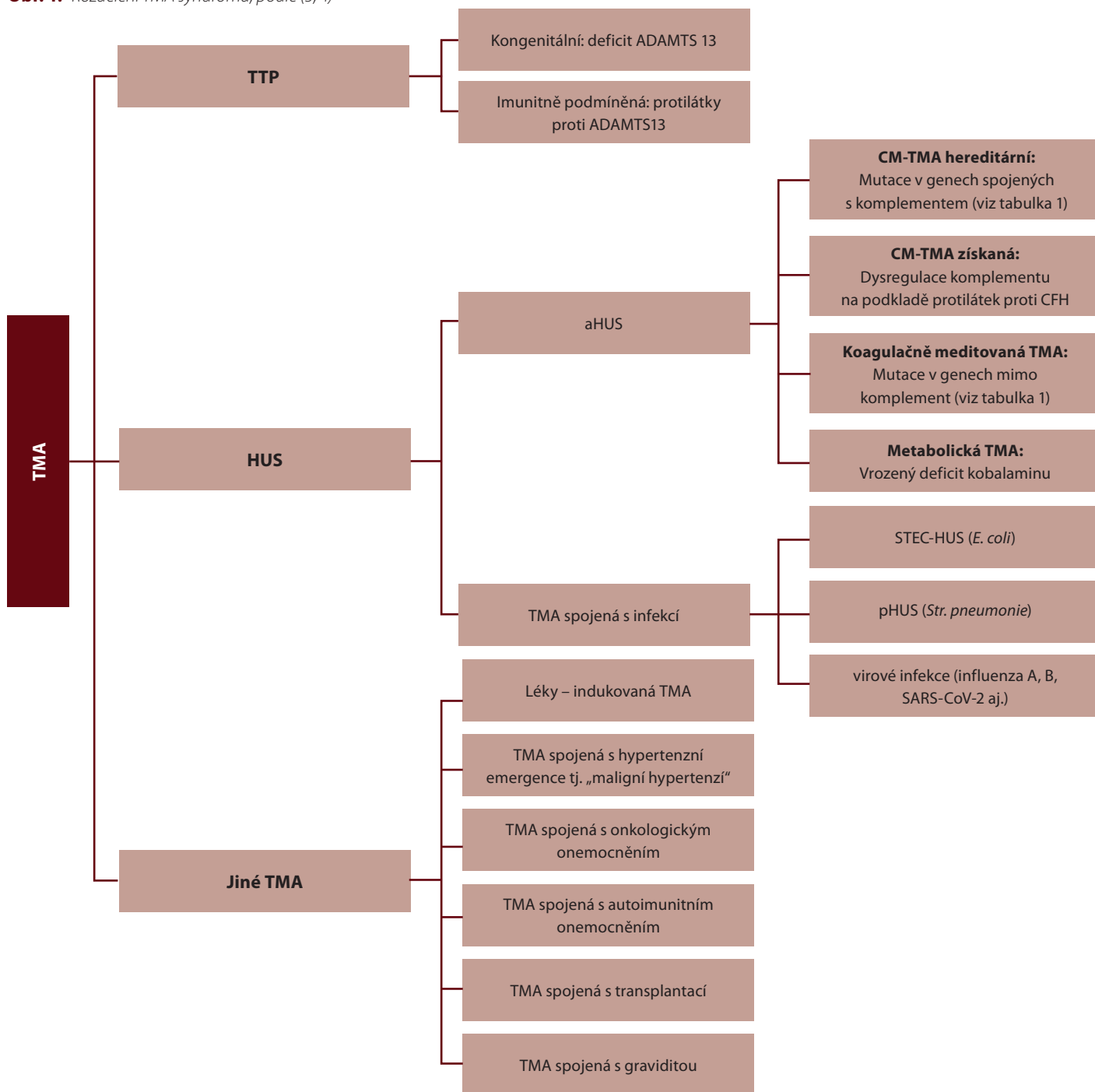
Trombotické mikroangiopatie jsou onemocnění vzniklá **poškozením endotelu** a charakterizovaná mikroangiopatickou hemolytickou

**Tab. 1.** Rozdělení TMA podle podmiňující etiologie (podle (3, 4))

|                                               | Typ TMA                                                                    | Patofyziologie                                                                                                        | Léčba                                                                                               |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TTP</b>                                    |                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                     |
| <b>TTP</b>                                    | <b>cTTP</b>                                                                | geneticky podmíněný deficit ADAMTS13                                                                                  | substituce plazmy (PI)                                                                              |
|                                               | <b>aTTP</b>                                                                | získaná deficience ADAMTS 13 na podkladě protilátek, možná spoluúčast aktivovaného komplementu                        | TPE; kaplacizumab, kortikosteroidy/rituximab; v refrakterních případech bortezomib                  |
| <b>HUS</b>                                    |                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                     |
| <b>Komplementem mediovaná (CM) TMA</b>        | hereditární CM-TMA (aHUS)                                                  | patogenní varianta v genech pro komplement                                                                            | ekulizumab/ravalizumab. TPE vs. PI; Tx jater (CFH, CFI, CFB)                                        |
|                                               | získaná CM-TMA                                                             | dysregulace komplementu na podkladě cirkulujících protilátek                                                          | ekulizumab/ravalizumab. TPE; rituximab nebo cyklofosamid                                            |
| <b>Koagulačně mediovaná TMA</b>               | varianty/mutace v genech PLG, THBD, DGKe                                   | dysregulace endotelových buněk                                                                                        | neznámá, role komplementové terapie nejasná                                                         |
| <b>Metabolická (MM) TMA</b>                   | vrozený deficit kobalaminu                                                 | endoteliální dysfunkce mediovaná hyperhomocysteinemií                                                                 | substituce kobalaminu                                                                               |
| <b>TMA spojená s infekcí</b>                  | STEC-HUS (D+HUS, <i>E. coli</i> )                                          | aktivace/dysregulace koagulace a komplementu via Shiga-toxin                                                          | podpůrná                                                                                            |
|                                               | SpHUS ( <i>str. pneumonie</i> )                                            | dysregulace komplementu                                                                                               | podpůrná vč. antibiotik                                                                             |
|                                               | iHUS (influenza A, B aj. virózy)                                           | dysregulace komplementu                                                                                               | podpůrná terapie, prevence – očkování                                                               |
|                                               | SARS-Cov-2                                                                 | dysregulace komplementu, cytokinová bouře, aTTP, DIC                                                                  | podpůrná terapie, steroidy, remdesivir, tocilizumab, baricitinib                                    |
| <b>Jiné TMA</b>                               |                                                                            |                                                                                                                       |                                                                                                     |
| <b>TMA spojená s graviditou</b>               | TTP                                                                        | spuštěná graviditou (hereditární i získaná forma) s deficitem ADAMTS 13 a možnou spoluúčastí komplementu              | PI; TPE; imunosuprese                                                                               |
|                                               | CM-TMA                                                                     | spuštěná graviditou (hereditární i získaná forma) vedoucí k dysregulaci komplementu,                                  | ekulizumab; TPE v případě protilátek                                                                |
|                                               | PET/HELLP syndrom                                                          | anti-angiogenní dysbalance, dysregulace komplementu                                                                   | podpůrná terapie včetně vyvolání porodu                                                             |
| <b>TMA spojená s Tx</b>                       | HSCT                                                                       | mnohočetné "hits" (genetická predispozice, conditioning režimy, trigery...)                                           | podpůrná terapie; modifikace imunosuprese/chemoterapie                                              |
|                                               | Transplantace ledviny                                                      | multifaktoriální (rekurující nebo denovo onemocnění, léky indukovaná, protilátkami mediovaná rejekce, infekce)        | terapie je zaměřena na příčinu: antibiotika/antivirotika, modifikace imunosuprese, ekulizumab/TPE   |
| <b>Autoimunitní onemocnění</b>                | APS/CAPS                                                                   | PF je nejasná, může zahrnovat genetickou predispozici a cirkulující protilátky                                        | antikoagulační terapie; imunosupresivní terapie + IVIG nebo TPE; lze zvážit rituximabu a ekulizumab |
|                                               | SRC                                                                        | PF je nejasná, zahrnuje renální ischemii, aktivaci RAAS a hypertenzí mediovaný mechanický stres                       | ACEI; role antagonistů endotelinového receptoru v léčbě SRC-TMA je nejasná; TPE, ekulizumab         |
|                                               | SLE                                                                        | nemusí být proložené                                                                                                  | imunosuprese; TPE v závažných případech; v refrakterních případech ekulizumab                       |
| <b>TMA spojená s onkologickým onemocněním</b> | solidní tumory<br>lymfoproliferativní onemocnění<br>monoklonální gamapatie | endoteliální dysfunkce, intravaskulární tumorózní emboly, aktivace koagulační a komplementové kaskády, léky podmíněná | terapie zaměřená na léčbu rakoviny                                                                  |
| <b>Další příčiny</b>                          | hypertenzní emergence<br>tj. „Maligní hypertenze“                          | mechanický smykový stres „shear stress“                                                                               | kontrola TK                                                                                         |
|                                               | léky-indukovaná TMA                                                        | imunní i neimunní mechanismy                                                                                          | vysazení příčinného léku; TPE u aTTP                                                                |

ACEI – inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu, ADAMTS 13 – z angl. „a desintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13“, aHUS – atypický, hemolyticko-uremický syndrom, APS – antifosfolipidový syndrom, aTTP – získaná trombotická trombocytopenická purpura, CAPS – katastrofický antifosfolipidový syndrom, CFB – faktor B komplementu, CFH – faktor H komplementu, CFI – faktor I komplementu, CM-TMA – komplementem mediovaná TMA, cTTP – kongenitální trombotická trombocytopenická purpura, DGKe – diacylglycerolkináza epsilon, DIC – diseminovaná intravaskulární koagulace, HSCT – z angl. „hematopoietic stem cell transplantation“ = transplantace kostní dřeně, HUS – hemolyticko-uremický syndrom, iHUS – s infekcí spojený hemolyticko-uremický syndrom, IVIG – intravenózní imunoglobuliny, PF – patofyziologie, PI – infuze plazmy, PLG – plasminogen, RAAS – renin-angiotensin-aldosteronový systém, SLE – systémový lupus erythematoses, SpHUS – hemolyticko-uremický syndrom spojený s infekcí streptokokkus pneumonie, SRC – renální sklerodermální krize, STEC – shiga-toxin *E. coli*, THBD – thrombomodulin, TK – krevní tlak, TMA – trombotická mikroangiopatie, TPE – výměna plazmy, TTP – trombotická trombocytopenická purpura, Tx – transplantace

**Obr. 1.** Rozdělení TMA syndromů, podle (3, 4)



ADAMTS 13 – z angl. „a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif member 13“, CFH – z angl. „complement factor H“ tj. faktor H komplementu, CM-TMA – z angl. „complement mediated“ TMA, tj. komplementem podmíněná trombotická mikroangiopatie, TMA – trombotická mikroangiopatie, TTP – trombotická trombocytopenická purpura

anémii, trombocytopenii a ischemickým poškozením orgánů, zejména ledvin.

#### Patogeneze TMA

V patogenezi TMA hraje ústřední roli dysfunkce a poškození souvislé vrstvy endotelu s aktivací koagulačního systému a komplementu, což vede k následné formaci trombů v mikrocirkulaci, tj. v oblasti kapilárního řečiště (intravaskulární, resp. mikrovaskulární trombóza), konzumpci destiček, mechanickému

poškození erytrocytů (mikroangiopatická anémie). Pod vzniklou okluzí cév dochází k orgánové ischemii, která vede k poruše jejich funkce a případně až k selhání orgánů. TMA je tedy difúzní, systémový proces schopný ovlivnit mikrovaskulaturu mnoha orgánových systémů, což se odráží v klinických příznacích.

#### Rozdělení

Praktické schéma, zjednodušující a urychlující diferenciální diagnózu podmiňujících

příčin TMA, je znázorněno na obrázku 1 a rozvedeno v tabulce 1 (3, 4).

TMA se tradičně dělí na dvě velké skupiny, hemolyticko-uremický syndrom/y (HUS) a trombotickou trombocytopenickou purpuru (TTP). V současnosti s pochopením mechanismů těchto závažných a život ohrožujících onemocnění je nutné diferenciálně diagnosticky odlišit nejen HUS od TTP (5), ale také zda jde o stav primární – geneticky podmíněný nebo získaný, sekundární – spojený

s jinou podmiňující patologií nebo stavem, protože tyto stavy mají kromě odlišných příčin i odlišnou léčbu a prognózu (1, 4). Pokud se tedy u dětského pacienta projeví známky TMA, je nutné vždy odhalit primární příčinu a podle té směřovat další léčbu.

### Klinické a laboratorní projevy

Poškození endotelu při TMA má **systemové laboratorní projevy**:

- trombocytopenie,
- mikroangiopatickou hemolytickou anémií (MAHA),
- projevy akutního poškození solidních orgánů – nejčastěji ledvin (viz obrázek 3).

Trombocytopenie odráží konzumpci destiček, na destrukci erytrocytů ukazuje MAHA vč. dalších laboratorních parametrů (zvýšené schistocyty, nízký haptoglobin, zvýšený nepřímý bilirubin a LDH). Výrazně zvýšené LDH odráží současně orgánovou ischemii.

### Klinický postup/přístup v diagnostice TMA

Pokud se u dětského pacienta projeví známky TMA, je nutné vždy co nejdříve odhalit její příčinu a léčit ji podle ní. **Léčba musí být včasná**, protože jde o život ohrožující onemocnění, jehož mortalita může dosáhnout až 90%. Doporučený diagnostický a diferenciálně diagnostický postup musí být cílený a je zobrazen na obrázku 2 (1, 2).

Zahrnuje v podstatě dva kroky, nejprve **potvrzení klinického syndromu TMA** a následně **vyloučení/potvrzení jednotlivých forem TMA**.

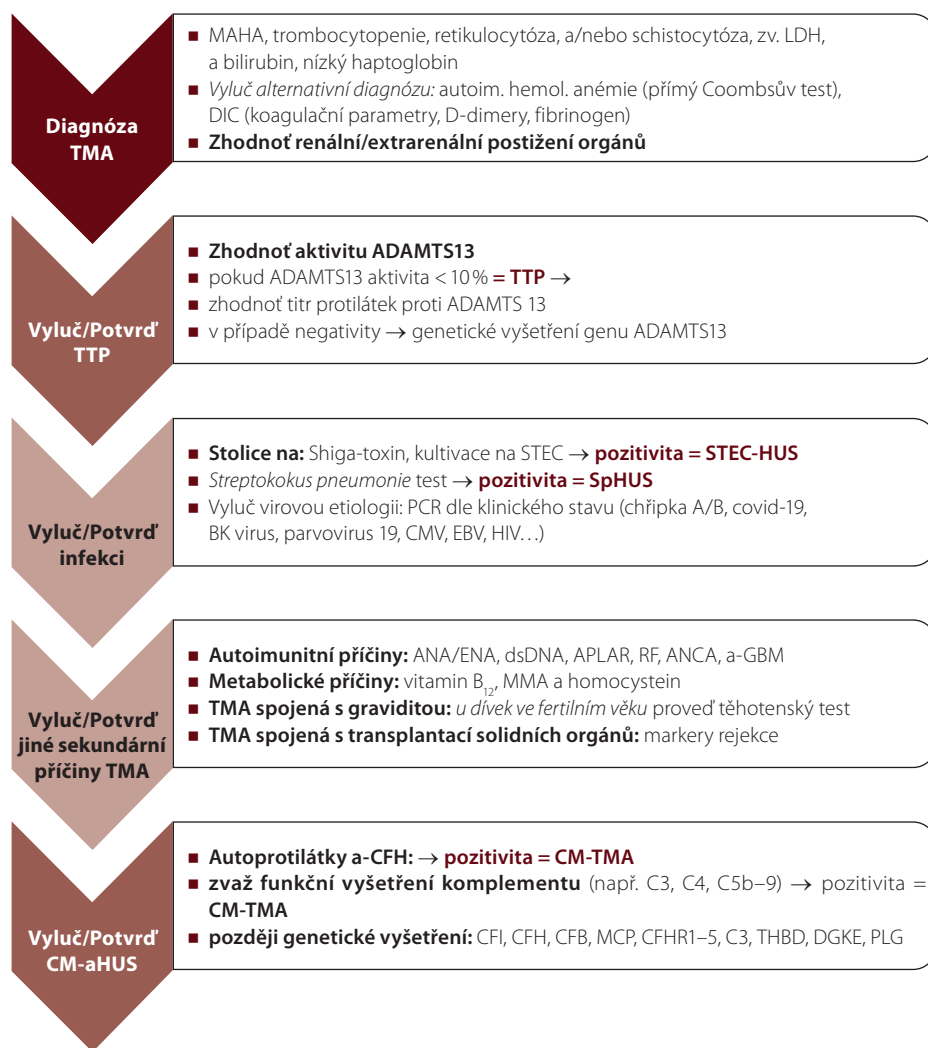
### Terapie

Zahrnuje podle typu onemocnění jak podpůrná opatření, tak specifická opatření zahrnující imunosupresi a biologickou léčbu, cílenou léčbu plazmou nebo léčbu a-C5 monoklonálními protilátkami (ekulizumab, ravulizumab) (3). Jednotlivé léčebné modalitty jsou probrány podrobněji u jednotlivých podmiňujících stavů, dále viz tabulka 1.

V případě podezření na TMA má být dítě odesláno do specializovaného centra zabývajícího se léčbou TMA a mající k dispozici eliminační metody včetně dialýzy a plazmaferézy.

Podávání transfuzních přípravků je v případě TMA významně omezeno. V závažných přípa-

**Obr. 2.** Diferenciálně diagnostický algoritmus TMA v dětském věku (1, 3, 4)



ADAMTS13 – „a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif member13“, a-CFH – protilátky proti komplement faktoru H, ANA – antinukleární protilátky, ANCA – antineutrofilní cytoplasmatické protilátky, a-GBM – protilátky proti bazální membráně glomerulů, APLAR – antifosfolipidové protilátky, CFB – faktor B komplementu, CFH – faktor H komplementu, CFHR1-5 – proteiny 1–5 související s faktorem H komplementu, CFI – faktor I komplementu, C3, C4, C5b9 – složky komplementu, CM-TMA – komplementem mediovaná trombotická mikroangiopatie, DGKE – diacylglycerol kináza epsilon, ds-DNA – protilátky pro DNA, ENA – protilátky proti extrahovatelnému nukleárnímu antigenu, LDH – laktát dehydrogenáza, MAHA – mikroangiopatická hemolytická anémie, MCP – z angl. „membrane cofactor protein“, MMA – metilmalonová acidurie, PCR – z angl. „polymerase chain reaction“, polymerázová řetězová reakce, PLG – plazminogen, RF – revmatoidní faktor, THBD – thrombomodulin, TMA – trombotická mikroangiopatie, TTP – trombotická trombocytopenická purpura

dech anémie lze pacienty transfundovat dle klinické tolerance. Koncentráty destiček mohou exacerbovat tvorbu mikrotrombů, a proto jsou kontraindikovány s výjimkou život ohrožujících krvácení.

## 2. Hemolyticko-uremické syndromy

Hemolyticko-uremické syndromy (HUS) jsou popisným syndromem, který je identifikovaný triádou současně se vyskytujících příznaků:

- 1) akutní poškození (až selhání) ledvin, a/nebo jiná orgánová ischemie
- 2) konsumpční trombocytopenie

### 3) neimunní mikroangiopatická hemolytická anémie

Hemolyticko-uremické syndromy se dělí podle etiologie na získané, idiopatické a hereditární, nejčastější příčinou u dětí je STEC-HUS (viz tabulka 1).

### 2. 1. STEC-HUS způsobený infekcí shigatoxin produkujícími E. coli

#### Terminologie

Tato nejčastější forma HUS je označována jako STEC-HUS (Shiga toxin produkující E. coli)

nebo EHEC-HUS (Entero-hemoragická *E. coli*), dříve také nazývaný typický HUS nebo D+ HUS (asociovaný s průjmy) kvůli častému charakteristickému prodromálnímu stadiu s průjmy.

### Epidemiologie

STEC HUS se vyskytuje především u dětí nižších věkových kategorií, většinou mladších než 3 roky, téměř nikdy u novorozenců a výjimečně u dětí pod 6 měsíců věku. Publikované incidence na 100 000 dětí do 15 let věku v Evropě 0,3–1,4 % (3, 6).

### Etiologie

Původci STEC-HUS jsou kmeny *Escherichia coli* produkující shiga toxiny typ 1 a 2 (synonymum verocytotoxiny), které jsou jejich hlavními faktory virulence (shiga toxin 2 je výrazně agresivnější). Shiga toxin produkující *E. coli* vyvolávají lidská onemocnění včetně HUS se označují jako enterohemoragické *E. coli* (EHEC). Tyto kmeny jsou známy jako původci lidského onemocnění od roku 1982 (nejčastější sérotypy O157:H7, O26:H11/H, O104:H4- (7).

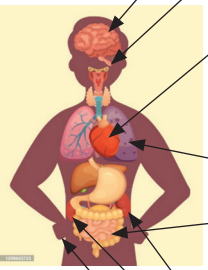
Přirozeným rezervoárem EHEC je především hovězí dobytek, ale i další domácí (ovce, kozy, koně, prasata) a divoce žijící zvířata (vysoká zvěř, ptáci). Vylučování EHEC je u zvířat asymptotické a intermitentní. Infekční dávka EHEC je nízká (10–100 bakterií). Nejčastějším způsobem přenosu infekce na člověka je požití kontaminované potravy (zejména nedostatečně tepelně opracovaného masa, nepasterizovaného mléka, neomyté či špatně omyté zeleniny a ovoce) a vody. K přenosu může dojít i kontaktem se zvířaty (farmy, minizoo) nebo s pacientem či asymptoticky vylučujícím nosičem.

### Klinický obraz

#### I. Prodromální stadium

EHEC-HUS se rozvíjí jako extraintestinální komplikace infekce EHEC u 5–15 % infikovaných, nejčastěji dětí do 5 let věku. Pro prodromální stadium EHEC-HUS je proto charakteristická přítomnost průjmů. Za 3–4 dny (širší rozpětí inkubační doby 2–10 dnů) po nákaze dochází ke křečovitým bolestem břicha a rozvoji průjmu, který je zprvu bez příměsí krve a během dalších 1–2 dnů přechází asi u 70 % případů v krvavý průjem (hemoragická kolitida). Jako komplikace průjmu se mohou objevit

**Obr. 3.** Frekvence postižení a příznaky atypického HUS u pediatrických pacientů (22, 50)

|                                                                                   | Orgánová manifestace      | Frekvence výskytu | Symptomatologie                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | CNS                       | až 48 % případů   | Encefalopatie, křeče<br>Zmatenost až kóma<br>Mrtvice (dospělí)                                                                                              |
|                                                                                   | Oči                       | neobvyklé         | Snížení ostrost vidění, skotomy, oční bolest, diplopie, Oční krvácení                                                                                       |
|                                                                                   | Kardiovaskulární systém   | až 43 % případů   | Infarkt myokardu (dospělí), Kardiomyopatie, srdeční insuficience, Hypertenze<br>Diseminované stenotické vaskulární léze                                     |
|                                                                                   | Respirační trakt          | neobvyklé         | Plicní – hemoragie/edém/hypertenze                                                                                                                          |
|                                                                                   | Gastrointestinální trakt  | až 51 % případů   | Ikterus<br>Bolesti břicha, gastroenteritida, Pankreatitida, diabetes, postižení jater<br>Ischemická kolitida, pankolitida, Průjem (s krví) až 30 % pacientů |
|                                                                                   | Nadledviny                | neobvyklé         | Dysfunkce                                                                                                                                                   |
|                                                                                   | Ledviny                   | až 51 % případů   | Hematurie, proteinurie, progresse do ESRD                                                                                                                   |
|                                                                                   | Postižení periferních cév | neobvyklé         | Falangeální gangréna<br>Periferní arteriální onemocnění                                                                                                     |

CNS – centrální nervový systém, ESRD – z angl. „end stage renal disease“, terminální fáze selhání ledvin, HUS – hemolyticko-uremický syndrom

poruchy střevní pasáže, invaginace, prolaps rekta, vzácně může dojít i k perforaci střeva.

#### II. Stadium plně rozvinutého HUS

Plně rozvinutý EHEC-HUS je charakterizován náhle vzniklou anémií s nápadnou bledostí, často dušností. Je přítomen subikterus až ikterus, tendence ke krvácení do kůže (trombocytopenie). Renální symptomy zahrnují mikro- či makro-hematurii, proteinurii (občas nefrotického typu), oligurii až anurii (akutní poškození ledvin). Jsou přítomny edémy, hypertenze (zpočátku spíše volumová), která spolu s možným (spíše však ojedinělým) výskytem myokarditidy či perikarditidy může vyústit až v srdeční selhání. Symptomatologie postižení centrálního nervového systému různého stupně (somnolence, apatie, zvýšená dráždivost, epileptiformní křeče, kóma) se vyskytuje až u 50 % pacientů. Závažná CNS symptomatologie (na které se podílí hyponatremie, možný edém mozku, mikroangiopatické léze v CNS, vlastní působení toxinu, uremie, hypertenze) se vyskytuje u 30–50 % dětí, koreluje s tíží onemocnění a je i jedním z negativních prognostických faktorů dalšího vývoje.

Z dalších extrarenálních příznaků může být přítomna akutní pankreatitida, endokrinní i exokrinní insuficience pankreatu, hepatomegalie s elevací transamináz. Následkem

trombotické mikroangiopatie může dojít i ke změnám v myokardu (kardiomyopatie), ke kožním projevům (petechie, purpury), postižení svalů (rabdomyolýza), očí, parotické žlázy, ovarií, nadledvin.

### Laboratorní diagnostika

**a) Krevní obraz:** v popředí stojí pokles hemoglobinu, jeho hodnota se obvykle pohybuje v rozmezí 50–100 g/l, může však klesnout i pod hodnotu 50 g/l. Typický je nález anizocytózy se schistocyty a helmicovitých buněk s fragmentací erytrocytů v periferní krvi. Tyto morfologické změny se ale mohou vyskytovat i u jiných závažných hemolytických anémií a nejsou tedy specifické pro STEC-HUS. Počet retikulocytů bývá většinou zvýšen.

Trombocytopenie, která je odrazem intravaskulární koagulace, se obvykle pohybuje v hodnotách 30–100 × 10<sup>9</sup>/l. Trombocytopenie pod 20 × 10<sup>9</sup>/l a méně může způsobit závažné krvácení. Přítomná bývá leukocytóza.

**b) Koagulační testy** jsou obvykle normální, stejně tak i **Coombsův test** je negativní.

**c) Biochemismus séra a vyšetření moči:** V séru jsou přítomny známky akutního poškození/selhání ledvin – zvýšená hladina urey, kreatininu, může být přítomna

hyperkalemie, ale i hodnoty kalia v mezích normy (ztráty kalia stolicí v prodromálním stadiu), diluční hyponatremie, metabolická acidóza, hyperfosfatemie, hypokalémie, hypertriglyceridemie, hyperurikemie, hypoalbuminémie, mírná elevace transamináz, amylázy, lipázy, hyperglykemie. Průkazným nálezem hemolýzy je zvýšená hodnota LDH a nízký či nedetekovatelný haptoglobin. Nekongugovaná hyperbilirubinémie mírného stupně je častá.

V případě, že dítě s HUS močí, je v moči přítomna hematurie, proteinurie.

#### d) Mikrobiologická diagnostika:

1) Mikrobiologická diagnostika infekce EHEC u pacientů s HUS je komplikována skutečností, že množství EHEC ve stolici pacienta po začátku prodromálního průjmu rychle klesá, takže v době rozvoje HUS (tj. asi týden po začátku průjmu), už může být velmi malé, na hranici detekovatelnosti. Při použití běžných postupů pro mikrobiologické vyšetření stolice (tj. užití rektálního výtěru jako výchozího materiálu a jeho přímá inokulace na pevné plotny bez předchozího pomnožení) je proto pravděpodobnost zachytu kmene EHEC, stejně jako detekce genů kódujících Shiga toxiny (Stx), nízká. U části odebraných stolic (asi 30 %) mohou být tedy EHEC neprokázány, přesto ale nelze vyloučit toto agens jako původce onemocnění.

2) Proto pro zvýšení pravděpodobnosti průkazu infekce EHEC u pacientů s HUS zavedla Národní referenční laboratoř pro *E. coli* a *shigelly*, Státní zdravotní ústav Praha, optimalizovaný diagnostický postup, který kombinuje zvýšení kvantity výchozího materiálu (tj. vyšetření vzorku stolice, nikoliv rektálního výtěru) s využitím selektivních a citlivých metod ke specifickému průkazu EHEC. Jedná se o následující 2 postupy:

- **Přímý průkaz EHEC infekce u pacientů s HUS**  
Primárním materiálem je stolice, vzorek o velikosti 2–3 lískových oříšků odebraný do sterilní zkumavky. Vzorek je nutné odebrat co nejdříve po začátku prodromálního průjmu, a to i v případě, že bude skladován několik dnů před

transportem do laboratoře. Pokud byl odběr proveden po podání antibiotik, je nutné uvést tuto skutečnost v průvodce; takový odběr nesmí být proveden dříve než 48 hodin po poslední dávce antibiotické terapie.

**Metodika:** Vzorek stolice je pomnožen 5–18 hodin v Hajna bujónu s novobiocinem a bez novobiocinu a následně analyzován metodou imunomagnetické separace k selektivnímu zakoncentrování *E. coli* séro skupin O157, O26, O111, O103 a O145 („top 5“), které jsou nejčastějšími původci D + HUS. Pomnožený vzorek a alikvoty zpracované imunomagnetickou separací jsou inokulovány na Columbia krevní agar a na selektivně–diagnostické půdy usnadňující zachyt EHEC, tj. sorbitol MacConkey agar (SMAC), SMAC s cefiximem a teluritem (CT-SMAC) a enterohemolizový agar. Narostlé kultury jsou, po stažení do fyziologického roztoku, podrobeny PCR skríningu na geny kódující Stx1, Stx2 a další faktory virulence EHEC (např. eae gen kódující adhezin intimin a EHEC-hlyA gen kódující EHEC hemolysin), a dále geny kódující nejčastější O antigeny „top 5“ séro skupin. Z PCR pozitivních kultur jsou izolovány suspektní kmene EHEC, které jsou testovány na přítomnost genů kódujících faktory virulence (Stx1, Stx2, eae, EHEC-hlyA); Stx-pozitivní kmene jsou ověřeny jako *E. coli* pomocí MALDI-TOF, sérotypovány pomocí konvenčních a molekulárních metod a testovány na produkci Stx1 a Stx2 pomocí reverzní pasivní latexové aglutinace. Izolace kmene EHEC a jeho charakterizace je nezbytná pro klinické účely (rozhodnutí typu Stx, z nichž Stx2 je signifikantně častěji produkován kmeny EHEC vyvolávajícími HUS než Stx1) a z důvodů epidemiologických (vyhledávání zdroje a přenosu nákazy, kontaktů).

**Rychlé komerční testy na průkaz EHEC** založené na detekci antigenu O157 nebo Stx (pomocí ELISA či imunochromatografie) nebo Stx-kódujících genů (různé PCR kity s bezkultivační přípravou vzorku), nejsou optimální pro užití u pacientů s HUS, kde v důsledku nízkého kvanta EHEC i Stx ve stolici mohou dávat falešně negativní výsledky. I v případě detekce infekce EHEC těmito testy je takový výsledek vhodné ověřit a potvrdit, je-li to možné, izolací kmene a jeho podrobnou charakterizací.

#### ■ Nepřímý průkaz infekce

V případě, že se nepodaří izolovat kmen EHEC, je možné se pokusit o nepřímý průkaz infekce. Ten se provádí detekcí sérových protilátek proti lipopolysacharidům „top 5“ EHEC (nejčastěji séro skupině O157) pomocí ELISA nebo imunoblotu za 10–14 dní od začátku onemocnění (pouze průkaz IgM protilátek svědčí pro recentní infekci).

#### Patogeneze

Po požití EHEC a jejich pasáží kyselým prostředím žaludku (umožněnou jejich značnou acidorezistencí) dojde k adhezenci bakterií na epitel tlustého střeva a jejich pomnožení, tzv. kolonizaci. Ve střevě EHEC produkují Shiga

toxiny (Stx1, Stx2 nebo oba typy současně, přičemž produkce Stx2 je rizikovým faktorem pro rozvoj HUS) (8).

Malá část toxinu cirkuluje volně, cirkulací se dostává k cílovým orgánům, kde se váže na Gb3 endotelových buněk především v ledvinách, ale i v CNS, pankreatu a jiných parenchymových orgánech. Výsledkem výše popsaných změn je trombotická mikroangiopatie (TMA). Tyto změny se mohou vyskytovat v řadě orgánů jako multisystémové postižení – střevo, játra, pankreas myokard, CNS, hlavně ale v ledvinách, což vede k poruše jejich funkce až k akutnímu selhání.

Trombocytopenie při EHEC – HUS je důsledkem konzumpce aktivovaných trombocytů v kapilárních mikrotrombech, zatímco hemolýza je přisuzována především mechanické destrukci erytrocytů v mikrotrombo-okludovaných kapilárách.

#### Léčba

A) Kauzální léčba STEC-HUS neexistuje.

B) Léčba tedy spočívá v symptomatické léčbě jednotlivých příznaků a akutního renálního selhání (3).

1) **Úprava vnitřního prostředí (vodních a elektrolytových změn):**

- normalizace vodní a sodíkové bilance (hyperhydratace je často zvládnutelná až dialýzou),

- hyperkalemie (iontoměniče, beta2-mimetika, dialýza),

- hyperfosfatemie (dialýza, iontoměniče – u dětí nejnižších věkových kategorií se běžně neužívají),

- hypokalcemie (perorální či parenterální substituce).

2) **Krevní převody:**

- korekce anémie (většinou až při poklesu hemoglobinu pod 60 g/l) nebo při klinických příznacích anémie a zhoršené perfuzi,

- podání trombocytárního náplavu (při poklesu trombocytů pod 20, respektive  $10 \times 10^9/l$ ), nebo jsou-li přítomny projevy krvácení a především, když je v této situaci plánován invazivní výkon (zavedení centrálního žilního katétru, PD katétru),

- aplikace erytropoetinu v akutní fázi je alternativním či spíše krajním řešením v případě, že rodiče z náboženských důvodů krevní převod odmítají.

### 3) Léčba hypertenze:

- diuretika (v případě hypervolemie a při ještě zachované diuréze), zejména kličková (nepoužívat kalium šetřící),
- blokátory kalciových kanálů (např. cordinpin), nevhodné jsou ACEI (snižují intraglomerulární tlak, a tím i glomerulární filtraci a navíc zvyšují riziko hyperkalemie).

### 4) Léčba křečí a jiných symptomů postižení CNS se řídí podle běžných terapeutických schémat.

### 5) Dialyzační léčba:

Kritéria zahájení dialyzační léčby odpovídají obecným požadavkům u dítěte s akutním selháním ledvin. Bez ohledu na laboratorní kritéria se dialyzační léčba (eventuálně hemodiafiltrace nebo kontinuální očišťovací metody) zahajuje vždy a ihned při klinických známkách edému plic nebo mozku. Ve srovnání s ostatními příčinami akutního selhání ledvin je u STEC-HUS tendence zahajovat dialyzační léčbu spíše dříve. Volba mezi peritoneální dialýzou (PD) a hemodialýzou (HD) je dána zejména věkem dítěte, u kojenců a batolat se preferuje PD. Kromě HD a PD se nyní preferuje použití kontinuálních očišťovacích metod – CVVHD.

### 6) Zajištění optimální výživy:

Dostatečné kalorické zajištění pacienta s akutním selháním ledvin zlepšuje jeho pozdní prognózu. Vzhledem k alteraci GIT je zpočátku výhodné dát přednost výživě parenterální cestou.

### 7) Ostatní léčba:

- Podle výsledků multicentrických studií není podávání antikoagulancií, antiagregancií a fibrinolytik opodstatněné. Použití heparinu se omezuje na případy s klinickými známkami DIK.
- Antibiotická léčba gastroenteritidy v akutní fázi onemocnění se nedoporučuje. Recentní *in vitro* studie prokázaly, že např. minimální inhibiční koncentrace ciprofloxacinu a trimetoprimu vedly naopak ke zvýšené produkci Stx. Jediná práce japonských autorů vykazuje určitý efekt p.o. léčby fosfamycinem zahájené záhy po začátku onemocnění. Asociace podávání antibiotik s rozvojem HUS byla prokázána recentní metaanalýzou dat z klinických studií. *Pokud není jiný důvod k podání antibiotik, neměli by se u HUS rutinně používat* (9).

■ Podávání imunoglobulinů (představa o možném vyvážení endotelových receptorů) není vzhledem k rychlé vazbě toxinu opodstatněné, pro aplikaci prostacyklinu nejsou k dispozici výsledky větších studií.

■ Perorální podávání absorbentů na bázi syntetického analogu Gb3 receptoru (SYNSORB PK) nevykázalo jednoznačný efekt.

■ Léčba STEC-HUS plazmaferézami nevedla ve třech pediatrických studiích k benefitu a není tedy u STEC-HUS indikována.

■ Léčba STEC-HUS monoklonální protilátkou proti C5 složce komplementu (eculizumab) zejména v případě postižení CNS nevedla v neměcké retrospektivní ani anglické prospektivní randomizované studii ke zlepšení prognózy dětí a je nadále ve fázi studií (10, 11, 12).

### Prognóza

#### a) Časná prognóza

Při včasném zahájení léčby (především dialýzy) se v současné době minimalizovala úmrť v souvislosti s akutním selháním ledvin (mortalita cca 5%). Proto je dnes extrarenální postižení v časném stadiu HUS nejčastější příčinou úmrť a zhoršuje i dlouhodobou prognózu.

#### b) Pozdní prognóza po prodělaném D + HUS

Významná část dětí po prodělaném STEC-HUS vyvine chronické onemocnění ledvin, které může vyústit i v chronické selhání ledvin (13). Prognostické ukazatele v akutní fázi, které s pozdějším rozvojem chronického onemocnění ledvin jsou:

- věk pacientů (nižší věk je spojen s lepší prognózou),
- délka anurie (více jak 8 dní),
- délka trvání trombocytopenie,
- délka dialyzační léčby (více než 4 týdny),
- závažná CNS symptomatologie,
- perzistující hypertenze,
- v některých studiích leukocytózu (více než  $20 \times 10^9/l$ ),
- v současné době se považuje za nepříznivý prognostický faktor i výše hladiny LDH a trvání jejího zvýšení (aktivita onemocnění).

V souboru českých pacientů s D+HUS jsme po více než 10 letech prokázali, že 53 % pacientů má normální renální funkce, 35 % má tzv. renální reziduální symptomatologii – novou terminologií chronické onemocnění ledvin

stadium 1–2 (hematurie a/nebo proteinurie a/nebo hypertenze s normální či mírně sníženou hodnotou glomerulární filtrace 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a 12 % má chronické onemocnění ledvin CKD stadium 3–5) (14).

Metaanalytická studie kanadských autorů z roku 2003 na souboru 3 476 pacientů po D+HUS zjistila, že celkem 25 % pacientů vykazovalo při přežití akutní fáze D+HUS závažné ledvinné poruchy, negativním prognostickým ukazatelem byla jednoznačně CNS symptomatologie (13).

Z těchto důvodů je nutné pacienty i po klasické formě STEC HUS – dlouhodobě dispenzarizovat, platí to i pro pacienty po 19. roce života, kdy je mají dětské nefrologové předávat do ambulancí nefrologů pro dospělé (tzv. tranzice).

### Prevence STEC-HUS

Z hlediska prevence je žádoucí vyloučit případné rezervoáry infekcí patogenních *E. coli*. Nedoporučujeme dětem podávat mléčné výrobky z nepasterizovaného mléka, které mohou tyto patogenní bakterie obsahovat.

Do budoucnosti jsou určité možnosti spatřovány v pasivní imunoterapii v podobě např. monoklonálních protilátek proti shiga toxinu.

## 2. 2. HUS asociovaný s invazivní pneumokokovou infekcí (SpHUS)

### Etiologie a patogenese

SpHUS je velmi závažnou komplikací invazivní pneumokokové infekce (IPD, z angl. „*invasive pneumococcal disease*“), někdy je také označován jako *neuraminidázou indukovaný HUS*. Představuje 5–15 % všech případů HUS a jedná se tak o nejčastější příčinu neprůjmového HUS. Roční incidence se udává mezi 0,015–0,065 na 100 tisíc dětí. Uvádí se, že SpHUS se rozvine u 0,4–0,6 % pacientů s IPD (15; 16; 17).

**Etiopatogenese** SpHUS je multifaktoriální a není zatím plně objasněna. Obecně je přijímán názor, že centrální roli hraje pneumokokový enzym neuraminidáza. Množství produkovaného enzymu a stupeň jeho aktivity ovlivňuje pravděpodobnost rozvoje SpHUS. Neuraminidáza odstraňuje kyselinu sialovou z glykoproteinu přítomného na povrchu erytrocytů, trombocytů a endotelu glomerulů. Tím se odhalí tzv. Thomsen-Friedenreichův antigen (T-antigen), který je za normálních okolností skrytý.

Preformované IgM protilátky následně reagují na exponovaný T-antigen na těchto buňkách a dochází k aglutinaci červených krvinek, hemolýze, agregaci krevních destiček, mikrovaskulární trombóze a poškození glomerulárního endotelu. Důsledkem interakce T-antigenu a protilátek je pozitivní Coombsův test u asi 90 % pacientů. Významnou úlohu v etiopatogenezi SpHUS hraje rovněž dysregulace komplementu. V současné době není jasné, zda se jedná o vrozený defekt komplementové kaskády či její aktivaci v důsledku infekce pneumokokem či dokonce kombinací obou. Snížené hladiny C3 i C4 složek v akutní fázi onemocnění odráží aktivaci klasické i alternativní cesty komplementu (16, 18, 19).

### Klinický obraz

Klinické příznaky SpHUS se objevují za 3–13 dní po začátku infekce pneumokokem. Přibližně 25 % jedinců rozvine také postižení extrarenálních orgánů, viz obrázek 3. Komplikované pneumonie jsou nejčastějším typem IPD a vyskytují se u 70 % dětí se SpHUS. Druhým nejčastějším (20–30 % případů) typem IPD asociovaným s SpHUS je meningitida. Bylo prokázáno, že SpHUS se vyskytuje častěji při ohraničené kolekci tekutin (parapneumonický nebo subdurální empyém) než při izolované pneumonii nebo meningitidě. Dalšími pneumokokovými infekcemi spojenými s SpHUS jsou izolovaná bakterémie, sinusitida a otitida. Klinické příznaky IPD spolu s SpHUS se mohou překrývat s některými příznaky multiorgánového selhání pozorovanými u pneumokokové sepse s možným rozvojem diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC). Duální projevy IPD a SpHUS mají navíc tendenci činit klinický průběh SpHUS závažnější. Udává se, že polovina všech případů SpHUS vyžaduje náhradu funkce ledvin.

### Diagnostika

Podle laboratorních nálezů jsou jedinci s SpHUS rozdělováni do tří skupin na případy jednoznačné, pravděpodobné a možné viz tabulka 2.

### Laboratoř

*Streptococcus pneumoniae* se prokazuje kul-tivačně, detekcí antigenu či polymerázovou řetězovou reakcí. Pravděpodobné a možné případy SpHUS jsou diagnostikovány pomocí positivity přímého Coombsového testu či

tzv. peanut lectin aglutinačním testem, které prokazují aktivaci T-antigenu.

### Léčba

- 1) Léčebně je důležitá eliminace vyvolávajícího patogenu – pneumokoka antibiotiky.
- 2) Ostatní terapie SpHUS je podpůrná a řídí se tíží příznaků.
  - a) Základem je udržení vodní a elektrolytové rovnováhy.
  - b) Zahájení jedné z metod eliminační terapie v indikovaných případech.
  - c) Restriktivní transfuzní politika. Při těžké anémii s nutností podání transfuze erytrocytů či významné trombocytopenií je nezbytné podávat promyté krevní přípravky. Podání trombocytů je rezervováno pro případy těžkého krvácení či před invazivními zákroky.
  - d) Vzhledem k přirozeně se vyskytujícímu protilátkám proti T-antigenu je podání čerstvé mražené krevní plazmy u pacientů s SpHUS kontraindikováno, neboť by mohly stav zhoršit.
  - e) Plazmaferéza není v současné době všeobecně doporučovaná.
  - f) *Podávání eculizumabu* není paušálně doporučováno. Pokud je eculizumab podáván, děje se tak zejména u případů těžkého SpHUS s prokázanou aktivací alternativní cesty komplementu (16; 17; 20).

### Prognóza

Zrychlení diagnostiky a lepší management dětí s SpHUS výrazně zlepšily prognózu tohoto vzácného onemocnění. Mortalita se v současné době pohybuje mezi 11–16 % a vyskytuje se hlavně v akutní fázi u pacientů s meningitidou. Chronické onemocnění ledvin se sníženou glomerulární filtrací (CKD2–4) se objeví u 25–45 % jedinců, 10 % dětí dospěje do chronického selhání ledvin (CKD5). Z výše uvedeného vyplývá, že SpHUS má v současnosti horší celkovou i renální prognózu než STEC-HUS a aHUS. SpHUS je onemocnění, u kterého se, na rozdíl od aHUS, nevyskytují rekurence (16, 17, 21).

### 2. 3. Atypický hemolyticko-uremický syndrom

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) je definován per-exclusionem jako one-

Tab. 2. Rozdělení SpHUS

| Jednoznačné případy                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| HUS přítomen                                                                             |
| IPD přítomno                                                                             |
| DIC nepřítomen                                                                           |
| Pravděpodobné případy                                                                    |
| HUS přítomen                                                                             |
| IPD přítomno                                                                             |
| DIC přítomen                                                                             |
| Aktivace T-antigenu přítomna                                                             |
| Možné případy                                                                            |
| HUS přítomen                                                                             |
| Pneumonie, meningitida či jiná invazivní infekce ale bez průkazu patogenu                |
| DIC přítomen či nepřítomen                                                               |
| Aktivace T-antigenu přítomna                                                             |
| IPD – invazivní pneumokokové onemocnění,<br>DIC – diseminovaná intravaskulární koagulace |

mocnění způsobené dysregulací v alternativní cestě komplementu, což vede k trvalé aktivaci/tvorbě terminálního komplexu (viz obrázek 2). Do patogenetického procesu jsou také zapojeny klasická i lektinová cesta tvorby komplementu. Atypický HUS tvoří cca 10 % případů dětí s HUS. Jedná se o velmi vzácnou chorobu s incidencí v Evropě kolem 0,2 případu na 100 000 ročně a prevalencí cca 3,3 pacienta na 1 milion dětí do 18 let (1, 22, 23). Atypický HUS nemá specifický věk manifestace. Manifestovat se může v jakémkoliv věku od novorozeneckého po staří, ale do 20 let věku činí 2,21–9,4/milion osob, až 50 % z toho jsou děti, nejčastěji ve věku mezi 0–4 roky (22, 24). V dětském věku má stejnou proporci výskytu u mužského i ženského pohlaví. V dospělosti pak má větší prevalenci u žen, kdy těhotenství a porod jsou patrně spouštěče nemoci.

Průběh onemocnění a prognóza závisí na etiologickém pozadí choroby a v éře před biologickou léčbou byla dlouhodobá prognóza aHUS významně horší oproti STEC HUS s mortalitou až 20 %.

### Klinický obraz

U 80 % dětí je nástup onemocnění akutní. Typickými symptomy jsou únava, ospalost, bledost, nechutenství, zvracení. Arteriální hypertenze je častým nálezem. Je výsledkem volumového přetížení při oligurii/anurii a také hyperreninemie sekundárně k TMA. Většinu atak aHUS předchází spouštěč (typicky onemocnění horních cest dýchacích či virová gastroenteritida). U 20 % pacientů je nástup pozvolný s recidivující subklinickou anémií a fluktuující trombocytopenií během týdnů či měsíců a při

snížené či vzácně také zachovalé funkci ledvin. Tito jedinci mohou dospět do spontánní remise a následně mít relaps. V jiných případech mohou mít těžkou hypertenzi, proteinurii provázenou nefrotickým syndromem a vzestupem sérového kreatininu v průběhu týdnů a měsíců. Některé děti nemají anémii ani trombocytopenii a jedinými projevy renální TMA jsou arteriální hypertenze, proteinurie a progresivní zhoršování renálních funkcí.

Extrarenální projevy se vyskytují u 20–40 % dětí. Nejčastěji se vyskytuje postižení gastrointestinálního traktu (až 48 % pediatrických pacientů) a postižení CNS (až okolo 30 % dětí v akutní fázi onemocnění), které se manifestuje jako podrážděnost, ospalost, křeče, diplopie, kortikální slepota, hemiparéza nebo hemiplegie, stupor, kóma. MRI mozku umožní rozlišit komplikace CNS na podkladě arteriální hypertenze od těch na podkladě mozkové TMA. Infarkt myokardu následkem srdeční TMA se vyskytuje u 3 % dětí. Dálší ischemická gangréna s nutností amputace prstů se může také vyskytnout. Přibližně u 5 % postižených se objeví multiorgánové selhání při difúzní TMA s CNS postižením, srdeční ischemií, plicním krvácením s respirační insuficiencí, pankreatitidou, jaterním postižením a intestinálním krvácením (22, 23, 25) (obrázek 3).

## Diagnostika

Atypický HUS je **diagnózou per-exclusionem** a je **velmi obtížné odlišit jednotlivé formy při akutní manifestaci z klinického obrazu**. V akutní fázi onemocnění je třeba potvrdit diagnózu TMA, v rámci diferenciální diagnostiky vyloučit TTP pomocí měření aktivity ADAMTS13, STEC-HUS a dále sekundární formy TMA způsobené jinou nemocí či stavem a identifikovat specifické formy aHUS (viz tabulka 1, obrázek 2 a obrázek 4) (1, 2, 4). *To má zásadní důležitost pro zahájení adekvátní léčby.*

A. Atypický HUS způsobený genetickými nebo imunologickými abnormalitami v systému komplementu (komplementem zprostředkovaný aHUS)

## Etiologie a patogenese

U 60–90 % případů se podaří etiologii atypického HUS objasnit identifikací patologie v kaskádě komplementu, zejména v aktiva-

ci její alternativní cesty. V současnosti víme o více než 10 genech (nejčastějším je gen pro faktor H), jejichž varianty/mutace jsou asociované s rozvojem aHUS. Avšak přítomnost varianty/mutace neznamena, že aHUS se projeví u všech jejich nosičů. Nemoc má relativně nízkou penetranci (jen kolem 50 %) a k její manifestaci je třeba spouštěč (trigger). Těmi mohou být virové či bakteriální infekce nebo těhotenství, které změní rovnováhu ve prospěch proaktivačních molekul komplementu. Z pohledu klasické mendelovské genetiky se u aHUS nejedná o čisté monogenní choroby, ale spíše o multifaktoriální dědičnost, která vede k tomu, že onemocnění se projeví jen u některých nosičů tzv. rizikových haplotypů níže uvedených genů. U jedinců s těmito genetickými vlohami se proto hovoří jen o predispozici nebo náchylnosti k onemocnění, nikoliv o příčině. Navíc skutečnost, že 10–30 % pacientů s aHUS má patogenní variantu ve 2 i více genech, svědčí proti klasické monogenní dědičnosti aHUS (26, 27).

Vedle těchto genetických forem existuje též forma získaná, která vzniká na podkladě přítomnosti auto-protilátek proti komplementovému faktoru H (28, 29). U cca 10 % pacientů s autoprotilátkami proti faktoru H se nalézají i patogenní varianty v genech asociovaných s aHUS.

U některých pacientů s aHUS se naleznou varianty/delece ve více genech asociovaných s aHUS. Procento pacientů s touto oligogenní příčinou se udává kolem 2 % (27), v české kohortě se jednalo o 5 % dětí (29). Tito pacienti

mívají závažnější průběh choroby. Navíc mohou mít pacienti s monogenní i oligogenní formou aHUS zároveň i autoprotilátku proti CHF, takže mohou mít nejen genetickou (zejm. a to v cca 90 % anomálie v genech *CFHR1-3*), ale i získanou dispozici pro aHUS.

**Proto doporučujeme, aby všichni pacienti s aHUS, včetně těch s prokázanými anti-CFH autoprotilátkami, měli vyšetřený kompletní panel aHUS genů (30).**

## Komplementový faktor H (CFH)

Faktor H byl první protein, jehož dysfunkce byla asociována s aHUS a je též nejprevalentnější (30 % případů) v kohortách pacientů s aHUS. Patofyziologický mechanismus jeho poruchy je modelovým případem i pro další geny asociované s touto chorobou. Úplný nedostatek či funkční porucha tohoto proteinu vede k nekontrolované aktivaci alternativní cesty komplementu a v konečné fázi dochází k TMA.

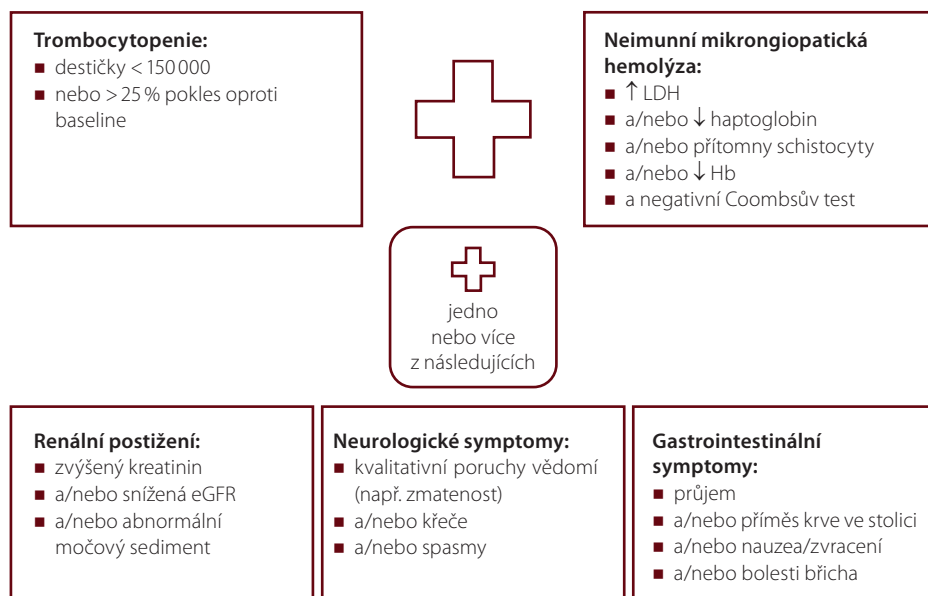
Geny, jejichž patogenní varianty jsou asociované s aHUS jsou shrnuty v tabulce 3 (3, 4, 31).

## Protilátky proti CFH (DEAP-HUS, z angl.

„*Deficiency of Complement Factor H Related (CFHR) plasma proteins and Autoantibody Positive HUS*“)

Tato forma aHUS je způsobena autoprotilátkami, které se vážou na C-terminální část faktoru H a inhibují jeho regulační funkci v komplementové kaskádě. Tím v podstatě odráží mutace v této části faktoru H. V cca 90 % vznikají u nosičů delece genů *CFHR1*

**Obr. 4.** Stanovení diagnózy TMA (3)



**Tab. 3.** Geny asociované s aHUS (3, 4)

| Protein                              | Zkratka genu | Zastoupení u aHUS | Progrese do CKD2-5 | Relaps po transplantaci ledviny | Funkční změna                                                                                                                | Screeningové vyšetření                                                     |
|--------------------------------------|--------------|-------------------|--------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Geny komplementové kaskády</b>    |              |                   |                    |                                 |                                                                                                                              |                                                                            |
| <b>Faktor H</b>                      | CFH          | 20–30 %           | 70–80 %            | 90 %                            | deficit proteinu či nesprávná interakce s endotelem a aktivovaným C3 a snížená inhibiční kapacita                            | hladina faktoru H v séru u mutací typ I                                    |
| <b>Faktor I</b>                      | CFI          | 4–10 %            | 60–70 %            | 80 %                            | snížená hladina faktoru I                                                                                                    | hladina faktoru I v séru                                                   |
| <b>MCP/CD46</b>                      | MCP          | 10–15 %           | 5–10 %             | 15–20 %                         | nepřítomnost CD46 na povrchu buněk endotelu                                                                                  | vyšetření leukocytů značených CD46 protilátkou pomocí průtokové cytometrie |
| <b>Faktor B</b>                      | CFB          | 1–2 %             | 70 %               | ?                               | zvýšená aktivita C3 konvertázy                                                                                               | –                                                                          |
| <b>Hybridní gen</b>                  | CFH/CFHR1-3  | 1–2 %             | ?                  | 80–100 %                        | tvorba fúzního proteinu vedoucí ke snížené lokální regulační aktivitě CFH                                                    | MLPA                                                                       |
| <b>C3 složka komplementu</b>         | C3           | 5–10 %            | 60 %               | 50–60 %                         | rezistence k inhibici či tvorba hyperaktivní C3 konvertázy                                                                   | –                                                                          |
| <b>Vitronectin</b>                   | VTN          | 1–2 %             | ?                  | ?                               | snížená aktivita inhibitoru terminálního komplement. komplexu                                                                | –                                                                          |
| <b>Geny mimo kaskádu komplementu</b> |              |                   |                    |                                 |                                                                                                                              |                                                                            |
| <b>Trombomodulin</b>                 | THBD         | 5 %               | 60 %               | ?                               | prokoagulační fenotyp endotelových buněk                                                                                     | –                                                                          |
| <b>Diacylglycerolkináza epsilon</b>  | DGKE         | raritní           | 90 %               | ?                               | kináza v intracelulární signalizační kaskádě; nejasná patologie rozvoje aHUS; asociován též s rozvojem nefrotického syndromu | –                                                                          |

aHUS – atypický hemolyticko-uremický syndrom, APS – antifosfolipidový syndrom C3. složka komplementu C3, CFB – faktor B komplementu, CFH – faktor H komplementu, CFHR1–3 – proteiny 1–3 související s faktorem H komplementu, CFI – faktor I komplementu, CKD 2–5 – chronické onemocnění ledvin stupeň 2–5, DGKe – diacylglycerolkináza epsilon, MCP, MLPA – Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, PLG – plasminogen, THBD – trombomodulin, VTN – vitronectin

a CFHR3. Vyskytují se u 25 % pacientů s aHUS v západoevropských kohortách, ale u cca 60 % případů aHUS v Indii a také v naší republice, kde je nejčastější formou aHUS u dětí. Relapsy se vyskytují u cca 20 % případů, a to prakticky výhradně v prvních 6 měsících. Nebyl zjištěn žádný vztah mezi iniciálním titrem protilátek a závažností onemocnění ani predikcí dlouhodobého průběhu, avšak titr protilátek při relapsu byl vyšší než v remisi, a může sloužit jako prediktor relapsu.

*Proto u dětí s DEAP-HUS v remisi doporučujeme pravidelnou kontrolu titru protilátek proti faktoru F.*

### Léčba komplementopatických forem aHUS

Jelikož všechny tyto mutace vedou ke společné patologii, tj. hyperaktivaci alternativní cesty komplementu, současná léčba blokace C5 složky komplementu eculizumabem je efektivní u všech z nich (32).

Eculizumab je myší humanizovaná IgG2/4 kappa monoklonální protilátka která zabraňuje rozštěpení C5 konvertázy a aktivaci lytické složky komplementu (C5b-C9). Eculizumab neblokuje funkce C3 složky komplementu a umožňuje tak efektivní opsonizaci a odstranění imunokomplexů.

Dvě randomizované studie u pacientů s aHUS prokázaly jeho vysokou efektivitu pro dosažení remise onemocnění ve více jak 90 % případů (33).

V současnosti je blokace C5 složky komplementu u dětských pacientů první volbou pro všechny typy aHUS, kde je vyloučená infekce STEC či jiná sekundární příčina TMA.

Preparát je nutno podávat dlouhodobě vždy po 14 dnech v infuzi. Blokace komplementu má za následek nežádoucí účinek v podobě až 1 000× zvýšené náchylnosti k meningokokovým infekcím. Všichni pacienti na eculizumabu musí být očkováni proti meningokokům skupiny ACWY a B, pneumokokům a *Haemophilus influenzae* před začátkem léčby. U pacientů musí být podávána prevence opouzdřených infekcí orálním penicilinem (v případě alergie erytromycinem) do naočkování.

V posledních letech se na trhu objevila nová modifikovaná forma blokátoru C5 složky komplementu eculizumabu s delší dobou působení s názvem ravulizumab. Ten je stejně účinný jako eculizumab, avšak vzhledem k jeho delšímu účinku se podává v infuzi jen jednou za 8 týdnů, což výrazně zlepšuje kvalitu života pacientů.

*Jak dlouho léčbu podávat, resp. komu ji vysadit?*

O vysazení léčby blokátory C5 by mělo být uvažováno nejdříve po 6–12 měsících léčby a nejdříve 3 měsíce po normalizaci nebo stabilizaci renálních funkcí a hematologických parametrů. Dle prvotních zkušeností z italských a holandských center relabuje po vysazení eculizumabu cca 30 % pacientů, a to zejména ti se závažnými mutacemi ve faktoru H.

Pacienty s aHUS léčených eculizumabem je možné podle připravovaných KDIGO směrnic rozdělit do 3 skupin podle rizika relapsu po případném vysazení tohoto léku: s nízkým, středním a vysokým rizikem – tabulka 4 (4, 31, 32).

Dalšími známými rizikovými faktory pro relaps po vysazení blokátoru C5 jsou dle prospektivní studie (31):

- hladina C5b-9 nad 300 ng/ml před vysazením blokátoru C5
- ženy
- přítomnost varianty v komplementových aHUS genech

*Proto doporučujeme, aby před uvažováním vysazením blokátoru C5 byly tyto rizikové faktory u konkrétního pacienta známy.*

**Tab. 4.** Riziko relapsu po vysazení blokátoru C5 (3, 4, 31)

| Riziko relapsu | Forma aHUS                                                                                  | Doporučení pro vysazení |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Vysoké         | LOF varianty v genech CFH, MCP<br>GOF varianty v genech C3, CFB, CFHR1                      | Nevysazovat             |
| Střední        | LOF varianty v genu CFI<br>VUS ve všech aHUS genech<br>Nízké titry autoprotilátek proti CFH | Zvážit vysazení         |
| Nízké          | Bez detekované varianty v aHUS genech<br>Negativní autoprotilátek proti CFH                 | Vysadit                 |

aHUS – atypický hemolyticko-uremický syndrom, C3 – C3 složka komplementu, CFB – faktor B komplementu, CFHR1 – proteiny 1 související s faktorem H komplementu, CFH – faktor H komplementu, CFI – faktor I komplementu, GOF – z angl. „gain of function variants“, LOF – z angl. „lost of function variants“, MCP – z angl. „membrane co-factor protein“, VUS – z angl. „variant of unknown significance“

### Léčba DEAP-HUS

U HUS způsobeného protilátkami proti faktoru H se používá zejména v Indii a Francii iniciální terapie plazmaferézou (PE) k odstranění protilátek a podávají se imunosupresivní léky k zastavení jejich produkce. Tato léčba je vcelku efektivní (remise v 70–80 %), ale má značné vedlejší účinky dané použitím imunosupresiv jako rituximab, cyklofosfamid, MMF a kortikoidy.

**Dle zkušenosti z anglické, mezinárodní i naší české kohorty je léčba eculizumabem efektivní i u pacientů s protilátkami proti komplementovému faktoru H (remise v 90–100 %) (28, 29, 33) a má navíc vyšší bezpečnost** (nežádoucí účinky imunosupresiv, komplikace se zaváděním hemodialyzačního katetru k PE). Jsou také popsány případy dětí s chronickým selháním ledvin i přes léčbu plazmou, kterým se funkce ledvin téměř znormalizovala a dialyzační léčba mohla být ukončena (34). **Proto doporučujeme v ČR eculizumab jako léčbu první volby i u těchto pacientů.**

### B. Atypický HUS způsobený genetickými změnami mimo komplement

#### Atypický HUS asociovaný s mutacemi v genu DGKE pro diacylglycerolkinázu epsilon

Tato forma aHUS je zajímavá tím, že gen DGKE kóduje protein, který není součástí komplementové kaskády (diacylglycerol kináza epsilon) a patofyziologie vzniku TMA má jiný, dosud nejasný podklad. Mutace v DGKE byl také identifikován v kohortách pacientů s histologickým obrazem C3-glomerulopatie či membranoproliferativní glomerulonefritidy.

Na rozdíl od předchozích genů, které mají autozomálně dominantní dědičnost s neúplnou penetrancí, má DGKE aHUS dědičnost autozomálně recesivní. Prevalence v kohortách aHUS je velmi malá, kolem 1 % (35).

Klinicky se projevuje v prvních letech života jako relabující atypický HUS s klasickou triádou a bývá doprovázen nefrotickou proteinurií.

Vzhledem k tomu, že patofyziologie není mediována komplementem není eculizumab u těchto pacientů většinou efektivní, i když jsou popsány kazuistiky s pozitivní odpovědí, je nutné vyčkat randomizované kontrolované studie, aby bylo možné eculizumab u DGKE-aHUS paušálně doporučit. Léčba je tedy aktuálně většinou pouze symptomatická podobná terapii u D+HUS nebo aHUS před érou eculizumabem (35).

### C. Jiné formy aHUS

#### TMA asociovaná s poruchou metabolismu kobalaminu (metabolic mediated = MM-TMA, tj. metabolicky podmíněná TMA)

Velmi vzácně může porucha metabolismu kobalaminu způsobit příznaky atypického HUS. Nejčastěji se manifestuje v novorozeneckém či kojeneckém věku, ale velmi vzácně byly publikovány i případy prvních projevů nad 4 roky života včetně dospělosti.

Diagnostický pro tento velmi specifický typ aHUS je průkaz poruchy v metabolismu kobalaminu. Ten se projevuje nejčastěji metalmalonovou acidurií a hyperhomocystemií. Nejčastěji je způsobený mutacemi v genu MMACHC a může být asociovaný s rozvojem plicní hypertenze. Terapeuticky tato forma vzhledem ke své etiologii dobře reaguje na podávání vitamínu B12 (36).

### 3. Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

#### Patogeneze

Přes velmi podobnou zevní symptomatologii, mají **HUS a TTP různou etiologii i patogenezi a vyžadují tedy odlišný terapeutický přístup**. Jednoznačné odlišení TTP od HUS umožnil až objev plazmatické metalloproteázy ADAMTS13 (z angl. „a desintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13“), která štěpí von Willebrandův faktor (VWF). TTP je nyní definována jako závažný plazmatický deficit ADAMTS13, tj. její aktivita < 10 %. ADAMTS13 je jediný biologický a laboratorní markér TTP.

#### Rozdělení

- Deficit ADAMTS13, resp. TTP může být:
- vrozený – způsobený genetickým defektem podmíněným patogenní variantou genu pro ADAMTS13 (9q34) v homozygotní nebo složené heterozygotní formě,
  - získaný – způsobený inhibicí aktivity ADAMTS13 prostřednictvím autoprotilátek přítomných v plasmě.

ADAMTS13 se podílí na štěpení „ultra large“ multimerů von Willebrandova faktoru (UL-VWF) a brání tak navázání destiček na UL-VWF a vzniku trombu. V nepřítomnosti ADAMTS13 se UL-VWF a hyperadhezivní multimery VWF váží spontánně na destičky a tvoří mikrotromby v mikrocirkulaci. Důsledkem těchto změn je orgánová ischemie, indukce MAHA a konzumpce destiček, tj. TMA.

#### Incidence

TTP je vzácné onemocnění s incidencí jen okolo 6 případů/1 milion obyvatel/rok. Kongenitální forma představuje asi 10 % případů, získaná forma, aTTP 90 % všech TTP. Výskyt TTP u dětí představuje méně než 5 % všech případů TTP, ale až v 35 % se jedná o kongenitální formu. Závažný deficit ADAMTS13 je nalezen u 50–90 % pacientů s klinickou diagnózou TTP (37).

Zbytková aktivita ADAMTS13 pod 3 % u pacientů s kongenitální formou je spojena s velmi časným začátkem projevů onemocnění (pod < 8 let, často již perinatálně), s incidencí epizod TTP > 1/rok a potřebou profylaktického podávání plazmy (38, 39).

Získaná forma TTP zahrnuje v cca 50 % případů idiopatickou formu onemocnění, v polovině případů je onemocnění spojené s různými jinými klinickými situacemi – sekundární TTP (infekce, autoimunitní choroby, nádorová onemocnění, transplantace, léky aj.). U dětí se udává prevalence 1 případ/1 milion dětí. Pro získanou TTP je typická ženská predominance (2,5 žen : 1 muže).

## Diagnóza

TTP je diagnostikována na základě

### 1. diagnózy TMA

- podle klinického obrazu (akutní poškození orgánů/ů, zejm. ledvin nebo CNS)
- laboratorních nálezů (triáda hemolytická anémie, trombocytopenie)

### 2. stanovením snížené hladiny aktivity

**ADAMTS13** (typicky < 10 %, resp. < 5 %; normální hodnoty = 50–100 %).

**Doporučujeme stanovení hladiny v režimu vitální indikace nebo statim do 24 hodin, nejpozději však do 72 hodin od začátku onemocnění** (40). V případě závažného deficitu (< 10 %) (39, 38) se jako druhý krok vyšetřují hladiny a typ protilátek proti ADAMTS13 (objasnění mechanismu onemocnění). Hladiny antigenu ADAMTS13 se stanovují u kongenitální TTP kvůli stanovení kvantitativního nebo kvalitativního deficitu (referenční rozmezí 700–1 400 ng/ml). Ve 25 % případů akutních získaných TTP nejsou detekovatelné protilátky.

Diferenciálně diagnosticky je třeba vědět, že asi v 1/3 případů dochází k záměně onemocnění s jinou „cytopenií“ (HUS, aHUS, autoimunní cytopenie, hematologická malignita).

Pro diagnózu TTP se vyžaduje dále standardní hematologická, biochemická analýza a vyšetření vylučující jinou formu TMA či jinou „cytopenii“ (obrázek 2).

## Léčba

Terapie TTP musí být promptní, protože se jedná o akutní, život ohrožující onemocnění.

Léčba TTP se zaměřuje na tři cíle:

- 1) normalizaci hladiny ADAMTS13,
- 2) imunitní buňky produkující protilátky proti ADAMTS13 a
- 3) interakci mezi destičkami, resp. destičkovým receptorem GPIIb a VWF (caplacizumab) – viz tabulka 5.

## Iniciální léčba TTP:

Léčba plazmou je iniciální základní modalitou v léčbě kongenitální i získané formy TTP („first-line therapy“) a dochází při ní k substituci ADAMTS13 (40). Léčba plazmou v obou svých formách (tj. infuze plazmy nebo plazmaferéza) vedla k redukci mortality onemocnění z 90 % na 10–20 % (41). Do doby, než známe formu TTP, doporučujeme léčit TTP plazmaferézami.

### A. Léčba kongenitální TTP

V případě detekce kongenitální formy TTP, doporučujeme léčbu infuzemi plazmy bez plazmaferéz. **Pravidelná profylaktická aplikace plazmy je nezbytná u naprostě většiny cTTP pacientů, její intenzifikace pak u osob s častými relapsy a ve zvýšeném riziku akutní epizody cTTP** (gravidita, chirurgický zákrok, vakcinace), ale závisí také na individuální potřebě pacienta (42). V blízké budoucnosti se očekává zavedení profylaxe rekombinantním ADAMTS13, který je nyní ve fázi klinických studií.

### B. Léčba získané TTP

Pacienti se získanou TTP mají být léčeni kombinací

- plazmaferéz a
- imunomodulační léčby (kortikoidy a rituximab) a
- caplacizumabu (humanizovaná monoklonální protilátka proti VWF, která zabraňuje

interakci VWF s trombocyty, schválená pro léčbu získané TTP v r. 2022 (43); **indikace v pediatrii:** > 12 let věku a těl. hmotnosti > 40 kg dávka 10 mg, > 2 roky a těl. hmotnost do 40 kg 5 mg) (40, 44).

## Podávání transfuzních přípravků

V závažných případech těžké symptomatické anémie je nutno pacientům podat transfuzi erytrocytů dle klinické tolerance.

**Koncentráty destiček mohou exacerbovat tvorbu mikrotrombů, a proto jsou kontraindikovány s výjimkou život ohrožujících krvácení.**

## Odpověď na léčbu

Remise je definovaná jako 2 a více po sobě následujících dny s normalizací destiček (> 150 × 10<sup>9</sup>/l), normalizací LDH a klinickým zlepšením. Trvalá remise (sustained remission) je definovaná nepřítomností projevů onemocnění po dobu 30 dnů od ukončení terapie. Za exacerbaci se považuje zhoršení klinického nebo laboratorních nálezů v průběhu tohoto časového intervalu. Relaps je definován znovobjevením onemocnění po intervalu 30 dní v remisi. Akutní epizody u dětí jsou často spuštěny akutním infektem a profylaxe plazmou není dostatečně efektivní, aby jim zabránila (45). **Refrakterní onemocnění** je definováno nepřítomností odpovědi na léčbu do 30. dne terapie nebo nesetrvanou odpovědí na léčbu do 60. dne léčby.

**Tab. 5.** Terapeutické cíle u trombotické trombocytopenické purpury (3)

| Druh terapie                                      | Terapeutický cíl                                                                                                                                                | Léky                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Substituce                                        | ADAMTS13                                                                                                                                                        | Infuze plazmy, plazmaferéza rADAMTS13                                                                                        |
| Imunomodulace                                     | → Anti-ADAMTS13 protilátky<br>→ jiné cíle                                                                                                                       | Kortikosteroidy<br>Rituximab<br>Vincristine<br>Cyclophosphamide<br>Splenektomie<br>Cyklosporin A<br>Bortezomib<br>Eculizumab |
| Inhibice interakce VWF a destiček                 | → VWF (zabraňuje interakci VWF s trombocyty)<br><br>→ adherence destiček k UL-VWF, redukce velikosti multimerů VWF<br><br>Vazba fibrinogenu a agregace destiček | Caplacizumab<br><br>N-acetylcystein<br>Aspirin?                                                                              |
| Blok destičkového receptoru αIIbβ3 pro fibrinogen |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                              |

ADAMTS13 – z angl. „a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif member 13“, rADAMTS13 – rekombinantní ADAMTS13, UL – VWF – „ultra large“ von Willebrandův faktor, VWF – von Willebrandův faktor

## Prognóza

### Kongenitální TTP

Roční incidence akutních epizod cTTP je podle dat mezinárodního registru při pravidelném profylaktickém podávání plazmy 0,36 (bez profylaxe plazmou 0,41). Více než třetina epizod připadá na děti do 10 let věku, kde tato incidence činí až 1,18 oproti dospělým pacientům nad 40 let s incidencí 0,14.

Jak kongenitální, tak získaná TTP čas-to relabuje a pravděpodobnost relapsu se

zvyšuje u pacientů, kde přetrvává nízká hladina ADAMTS13 (tj. < 10 % aktivity) nebo u pacientů s perzistujícími protilátkami. Progrese orgánových dysfunkcí se popisuje zejména u pacientů s vrozenou formou TTP (37, 46, 47).

Pravidelná aplikace plazmy u těchto pacientů však snižuje výskyt některých komorbidit spojených s TMA – arteriální trombotické nemoci a neurologického postižení. Výsledky registru také potvrzují skrytou pokračující subakutní tvorbu mikrovaskulár-

ních trombů a studie z USA ukazují na horší přežití pacientů s kongenitální TTP ve všech věkových skupinách počínaje novorozeneckým věkem (48).

### Získaná TTP

Mortalita v akutním stavu je přibližně 20 % a mezi těmi, kteří přežijí, je vysoká morbidita ve smyslu orgánového postižení včetně ledvin. Délka života pacientů je významně zkrácena Proto tito pacienti vyžadují celoživotní sledování (49).

## LITERATURA

- Loirat Ch, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatric Nephrology* [online]. 2016;31(1):15-39. doi:10.1007/s00467-015-3076-8.
- Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología* [Internet]. 2015;35(5):421-447. doi:10.1016/j.nefro.2015.07.005.
- Seeman T, Janda J. Dětská nefrologie. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing; 2021.
- Genest DS, Patriquin ChJ, Licht Ch, et al. Renal Thrombotic Microangiopathy: A Review. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. 2023;81(5):591-605. doi:10.1053/j.ajkd.2022.10.014.
- Azoulay E, Knoebl P, Garnacho-Montero J, et al. Expert Statements on the Standard of Care in Critically Ill Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Chest* [Internet]. 2017;152(2):424-434. doi:10.1016/j.chest.2017.03.055.
- Marejková M, Bláhová K, Janda J, et al. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* as Causes of Hemolytic Uremic Syndrome in the Czech Republic. *PLoS ONE* [Internet]. 2013;8(9). doi:10.1371/journal.pone.0073927.
- Bielaszewska M, Mellmann A, Zhang W, et al. Characterisation of the *Escherichia coli* strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2011;11(9):671-676. doi:10.1016/S1473-3099(11)70165-7.
- Melton-Celsa AR, Sperandio V, Hovde CJ. Shiga Toxin (Stx) Classification, Structure, and Function. *Microbiology Spectrum* [Internet]. 2014;2(4). doi:10.1128/microbiolspec.EHEC-0024-2013.
- Freedman SB, Xie J, Neufeld MS, Hamilton WL, et al. TARR. Shiga Toxin–Producing *Escherichia coli* Infection, Antibiotics, and Risk of Developing Hemolytic Uremic Syndrome: A Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2016;62(10):1251-1258. doi:10.1093/cid/ciw099.
- Lapeyrou AL, Malina M, Fremaux-Bacchi V, et al. Eculizumab in Severe Shiga-Toxin–Associated HUS. *New England Journal of Medicine* [online]. 2011;364(26):2561-2563. doi:10.1056/NEJMc1100859.
- De Zwart PL, Mueller TF, Spartá G, et al. Eculizumab in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome: a systematic review. *Pediatric Nephrology* [Internet]. 2024;39(5):1369-1385. doi:10.1007/s00467-023-06216-1.
- Garnier A, Brochard K, Kwon T, et al. Efficacy and Safety of Eculizumab in Pediatric Patients Affected by Shiga Toxin – Related Hemolytic and Uremic Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2023;34(9):1561-1573. doi:10.1681/ASN.0000000000000182.
- Garg AX, Suri RS, Barrowman N, et al. Long-term Renal Prognosis of Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome. *JAMA* [Internet]. 2003;290(10). doi:10.1001/jama.290.10.1360.
- Bláhová K, Janda J, Kreisinger J, et al. Long-term follow-up of Czech children with D hemolytic-uremic syndrome. *Pediatric Nephrology* [Internet]. 2002;17(6):400-403. doi:10.1007/s00467-002-0836-z.
- Bermúdez Barrezueta L, Belda Hofheinz S, Martínez de Azagra Garde A, et al. Thrombotic microangiopathies in critically ill children: The MATUCIP registry in Spain. *Anales de Pediatría (English Edition)* [Internet]. 2023;98(3):194-203. doi:10.1016/j.anpede.2023.02.006.
- Palma LMP, Aisbich-Guimarães MH, Sridharan M, et al. Thrombotic microangiopathy in children. *Pediatric Nephrology* [Internet]. 2022;37(9):1967-1980. doi:10.1007/s00467-021-05370-8.
- Agarwal H, Latifi S. Streptococcus Pneumoniae–Associated Hemolytic Uremic Syndrome in the Era of Pneumococcal Vaccine. *Pathogens* [Internet]. 2021;10(6). doi:10.3390/pathogens10060727.
- Scobell RR, Kaplan BS, Copelovitch L. New insights into the pathogenesis of Streptococcus pneumoniae – associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Nephrology* [Internet]. 2020;35(9):1585-1591. doi:10.1007/s00467-019-04342-3.
- Battista M, Hoffmann B, Bachelot Y, et al. The role of pneumococcal extracellular vesicles on the pathophysiology of the kidney disease hemolytic uremic syndrome. *MSphere* [Internet]. 2023;8(4):00142-23. doi:10.1128/msphere.00142-23.
- Konopásek P, Zieg J. Eculizumab use in patients with pneumococcal-associated hemolytic uremic syndrome and kidney outcomes. *Pediatric Nephrology* [Internet]. 2023;38(12):4209-4215. doi:10.1007/s00467-023-06037-2.
- Young HL, Brown CC, Crawford B, Blaszk RT, et al. Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome in children. *Frontiers in Pediatrics* [Internet]. 2023;11. doi:10.3389/fped.2023.1268971.
- Schaefer F, Ardissino G, Ariceta G, et al. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney International* [Internet]. 2018;94(2):408-418. doi:10.1016/j.kint.2018.02.029.
- Fremaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and Outcome of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2013;8(4):554-562. doi:10.2215/CJN.04760512.
- Yerigeri K, Kadatane S, Mongan K, et al. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: Genetic Basis, Clinical Manifestations, and a Multidisciplinary Approach to Management. *Journal of Multidisciplinary Healthcare* [Internet]. 2023;16:2233-2249. doi:10.2147/JMDH.S245620.
- Sellier-Leclerc A, Laure, Fremaux-Bacchi V, Dragon-Du-Rey MA, et al. Differential Impact of Complement Mutations on Clinical Characteristics in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2007;18(8):2392-2400. doi:10.1681/ASN.2006080811.
- Bu F, Zhang Y, Wang K, et al. Genetic Analysis of 400 Patients Refines Understanding and Implicates a New Gene in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2018;29(12):2809-2819. doi:10.1681/ASN.2018070759.
- Bresin E, Rurali E, Caprioli J, et al. Combined Complement Gene Mutations in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Influence Clinical Phenotype. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2013;24(3):475-486. doi:10.1681/ASN.2012090884.
- Brocklebank V, Johnson S, Sheerin TP, et al. Factor H auto-antibody is associated with atypical hemolytic uremic syndrome in children in the United Kingdom and Ireland. *Kidney International* [Internet]. 2017;92(5):1261-1271. doi:10.1016/j.kint.2017.04.028.
- Štolbová Š, Bezdička M, Seeman T, et al. Molecular basis and outcomes of atypical haemolytic uraemic syndrome in Czech children. *European Journal of Pediatrics* [Internet]. 2020;179(11):1739-1750. doi:10.1007/s00431-020-03666-9.
- Raina R, Mangat G, Hong G, et al. Anti-factor H antibody and its role in atypical hemolytic uremic syndrome. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2022;13. doi:10.3389/fimmu.2022.931210.
- Fakhouri F, Fila M, Hummel A, et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood* [Internet]. 2021;137(18):2438-2449. doi:10.1182/blood.202009280.
- Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* [Internet]. 2017;91(3):539-551. doi:10.1016/j.kint.2016.10.005.
- Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney International* [Internet]. 2016;89(3):701-711. doi:10.1016/j.kint.2015.11.026.
- Hofer J, Khursigara MR, Perl M, et al. Early relapse rate determines further relapse risk: results of a 5-year follow-up study on pediatric CFH-Ab HUS. *Pediatric Nephrology* [Internet]. 2021;36(4):917-925. doi:10.1007/s00467-020-04751-9.
- Brocklebank V, Kumar G, Howie AJ, et al. Long-term outcomes and response to treatment in diacylglycerol kinase epsilon nephropathy. *Kidney International* [Internet]. 2020;97(6):1260-1274. doi:10.1016/j.kint.2020.01.045.
- Sabry W, Elemery M, Burnouf T, Seghatchian J, et al. Vitamin B12 deficiency and metabolism-mediated thrombotic microangiopathy (MM-TMA). *Transfusion and Apheresis Science* [Internet]. 2020;59(1). doi:10.1016/j.transci.2019.102717.
- Van Dorland HA, Taleghani MM, Sakai K, et al. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: key findings at enrollment until 2017. *Haematologica* [Internet]. 2019;104(10):2107-2115. doi:10.3324/haematol.2019.216796.

38. Lotta LA, Garagiola I, Palla R, et al. ADAMTS13 mutations and polymorphisms in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Human Mutation* [Internet]. 2010;31(1):11-19. doi:10.1002/humu.21143.
39. Joly B, Boisseau P, Roose E, et al. ADAMTS13 Gene Mutations Influence ADAMTS13 Conformation and Disease Age-Onset in the French Cohort of Upshaw-Schulman Syndrome. *Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2018;118(11):1902-1917. doi:10.1055/s-0038-1673686.
40. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2020;18(10):2486-2495. doi:10.1111/jth.15006.
41. Crawley JTB, Scully MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura: basic pathophysiology and therapeutic strategies. *Hematology* [Internet]. 2013;2013(1):292-299. doi:10.1182/asheducation-2013.1.292.
42. Scully M. Congenital TTP: next stop, acuity and therapy. *Blood* [Internet]. 2021;137(25):3469-3471. doi:10.1182/blood.2021011265.
43. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019;380(4):335-346. doi:10.1056/NEJMoa1806311.
44. Bergstrand M, Hansson E, Delaey B, et al. Caplacizumab Model-Based Dosing Recommendations in Pediatric Patients With Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *The Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 2022;62(3):409-421. doi:10.1002/jcph.1991.
45. Tarasco E, Bütikofer L, Friedman KD, et al. Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* [Internet]. 2021;137(25):3563-3575. doi:10.1182/blood.2020009801.
46. Joly BS, Stepanian A, Leblanc T, et al. Child-onset and adolescent-onset acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency: a cohort study of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *The Lancet Haematology* [Internet]. 2016;3(11):537-546. doi:10.1016/S2352-3026(16)30125-9.
47. Mise K, Ubara Y, Matsumoto M, et al. Long term follow up of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) on hemodialysis for 19 years: a case report. *BMC Nephrology* [Internet]. 2013;14(1). doi:10.1186/1471-2369-14-156.
48. Borogovac A, Reese JA, Gupta S, et al. Morbidities and mortality in patients with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Advances* [Internet]. 2022;6(3):750-759. doi:10.1182/bloodadvances.2021005760.
49. George JN. TTP: long-term outcomes following recovery. *Hematology* [Internet]. 2018;2018(1):548-552. doi:10.1182/asheducation-2018.1.548.
50. Formeck C, Swiatecka-Urban A. Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Nephrology* [Internet]. 2019;34(8):1337-1348. doi:10.1007/s00467-018-4039-7.

## TIRÁŽ

## DOPORUČENÉ POSTUPY SEKCE DĚTSKÉ NEFROLOGIE ČESKÉ PEDIATRICKÉ SPOLEČNOSTI

### Diagnostika a léčba trombotických mikroangiopatií u dětí

Zpracovala společnost SOLEN, s. r. o., IČ: 25553933

Adresa redakce: SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

Redakční úprava: Mgr. Eva Kolbingerová, kolbingerova@solen.cz

Grafické zpracování a sazba: DTP Solen, Aneta Děrešová, deresova@solen.cz

Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce.

ISSN 1213-0494

Distribuce: Solen, s. r. o., 2025

Počet stran: 16

Citační zkratka: *Pediatr. praxi.* 2025;26(Suppl. C)

Vychází jako E-supplementum C časopisu *Pediatric pro praxi*

Nejnovější informace o našich publikacích naleznete na webových stránkách [www.solen.cz](http://www.solen.cz) a v e-shopu.



