

Význam vyšetření krevního obrazu u parestezií

**MUDr. Richard Novobilský¹, MUDr. Jana Horáková¹, MUDr. Pavel Ressler, Ph.D.^{1,2},
doc. MUDr. Michal Bar, Ph.D., FESO^{1,2}, MUDr. Jaromír Gumulec³**

¹Neurologická klinika Fakultní nemocnice v Ostravě

²Katedra neurologie a psychiatrie LF OSU v Ostravě

³Klinika hematologické onkologie Fakultní nemocnice v Ostravě a Lékařské fakulty Ostravské univerzity, Ostrava

Předkládaná kazuistika prezentuje 53letou ženu ošetřenou na akutní příjmové ambulanci pro odeznělé akrální parestezie pravé horní končetiny a periorálně bez jiného neurologického deficitu. Po infuzi s magnéziem byla odeslána domů. O týden později byla vyšetřována pro brnění levostranných končetin, objektivně přítomna centrální paréza n. VII vlevo, CT mozku bez patologického nálezu, v laboratoři těžká hemolytická anémie a trombocytopenie, směřována na hematologickou JIP s pracovní diagnózou trombotická trombocytopenická purpura. V tomto sdělení bych chtěl ve stručnosti seznámit čtenáře s tímto vzácným onemocněním, jehož široká škála příznaků se promítá do množství medicínských oborů.

Klíčová slova: trombotická trombocytopenická purpura, mikroangiopatie.

The Importance of laboratory screening at paraesthesias

This case report presents a 53-year-old woman treated at neurological emergency for transient acral paresthesias of the right upper limb and periorally without any other neurological deficit. Following an initial magnesium infusion she was sent home. A week later she was examined again for tingling in both left-sided limbs, objectively there was a central paresis of the left facial nerve, CT brain scan without a pathological finding, in laboratory test there was heavy haemolytic anemia and thrombocytopenia, she was sent to a hemathological ICU with a preliminary diagnosis of Thrombotic thrombocytopenic purpura. In this report I would like to briefly introduce this rare syndrome, of which wide range of symptoms are reflected into many of medical disciplines.

Key words: thrombotic thrombocytopenic purpura, microangiopathy.

Úvod

Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) se spolu s hemolyticko-uremickými syndromy (typický a atypický HUS) a HELLP syndromem (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets) řadí mezi trombotické mikroangiopatie, kteréžto jsou typické tvorbou trombů v mikrocirkulaci s poruchou funkce postižených orgánů (ledvin, mozku a jiných tkání a orgánů). Prvním, kdo TTP popsal v roce 1925, byl americký lékař maďarského původu Eli Moschowitz, když si během pitvy 16leté dívky povšiml hyalinních trombů v arteriolách a kapilárách. Jedná se o život ohrožující onemocnění, neléčené má

mortalitu až 90 % (Wun, 2017). Incidence je 3,7 dospělých na 1000 000 obyvatel, typicky postihuje ženy kolem čtyřicátého roku (Beydoun et al., 2004).

Podstatou onemocnění je deficit metalloproteinázy ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13). Ten může být buď vrozený, anebo získaný tvorbou IgG protilátek při autoimunitní reakci vyvolané rozličnými způsoby – po infekcích, po léčbě (cyklosporin, tiklodipin, interferon) nebo v těhotenství (Tsai, 2008; Kremer Hovinga et al., 2018). Fyziologicky ADAMTS13 štěpí ultra velké polymery von

Willebrandova faktoru (vWF), čímž snižuje jeho schopnost vazby na aktivovaný endotel arteriol a kapilár, vázat a aktivovat krevní destičky a vytvářet tak mikrotromby složené z komplexů destiček a ultra velkých multimerů vWF (Kremer Hovinga et al., 2018). Při deficitu ADAMTS13 je tento proces nekontrolovaný, což rezultuje v protrombogenní stav, s následnou konzumpční trombocytopenií, hemolytickou anémií a vznikem hyalinních trombů v mikrocirkulaci (Rogers, 2016; Kremer Hovinga et al., 2018).

Typickým nálezem u pacienta je takzvaná pentáda příznaků – trombocytopenická purpura, mikroangiopatická hemolytická anémie, ho-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Richard Novobilský, richard.novobilsky@seznam.cz

Neurologická klinika Fakultní nemocnice v Ostravě, 17. listopadu 1 790, 708 00 Olomouc

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(6): 479–481

Článek přijat redakcí: 31. 10. 2018

Článek přijat k publikaci: 16. 2. 2019

rečky, těžká renální dysfunkce a neurologické příznaky. Ty se vyskytují až u 70 % pacientů, projevují se širokou paletou symptomů, od jednoduchých bolestí hlavy, přes zmatenost, psychomotorický neklid, kóma, křeče až po hemiplegie, afázie, nonkonvulzivní status epilepticus (Aksay, 2006). Tyto příznaky mohou být způsobené ischemizací CNS při hyalinních mikrotrombech či naopak fatálními hemoragiemi z trombocytopenie. Charakteristické jsou fluktuujícím průběhem s trváním méně než 48 hodin (Praksová, 2009), průběh nicméně může být fulminantně progredující s fatálním koncem. Z dalších různorodých projevů orgánového poškození možno uvést hematurii a/ nebo hemoglobinurii, proteinurii, bolesti břicha s pankreatitidou a kardiologické potíže, včetně arytmií, infarktu a náhlého kardiogenního úmrtí (Tellez-Hinojosa, 2015).

Stěžejním diagnostickým nástrojem kromě anamnézy a kliniky je základní laboratorní screening – krevní obraz a základní biochemie. Charakteristickým nálezem je anémie, trombocytopenie a laboratorní obraz hemolýzy (hyperbilirubinémie, zvýšená aktivita laktátdehydrogenázy), někdy elevace renálních parametrů. Pomocí rozšířené laboratorní diagnostiky je možno nalézt schistocyty, tj. erytrocyty fragmentované patologickým zvýšením stíhového napětí v trombotozované mikrocirkulaci (Papaioannou et Stefanadis, 2005), svědčící pro mechanickou příčinu hemolytické anémie a negativní přímý antiglobulinový, tzv. Coombsův, test vyloučí autoimunní původ hemolýzy. Díky těmto vyšetřením je možno určit diagnózu trombotické mikroangiopatie s dostatečnou jistotou do 4–6 hodin, což je stěžejní pro nutnost včasného zahájení terapie s respektem ke skutečnosti, že během prvních 24 hodin bez adekvátní léčby zmírá zhruba polovina pacientů (Scully et Yarranton et al., 2008). Laboratorní průkaz poklesu aktivity ADAMTS13 pod 10 % je charakteristický pro TTP a nález inhibitoru proti ADAMTS13 v krvi svědčí o získaném, imunitně podmíněném původu TTP (Kremer Hovinga et al., 2018). CT mozku má prognostický význam, při normálním nálezů je pravděpodobná plná úzdrava, při abnormalitě až 80 % pacientů umírá nebo trpí těžkými následky. V typických nálezech MR mozku je popisována reverzibilní leukoencefalopatie v posteriočních oblastech (PRES, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) (D'Aprile et al., 1994).

Léčba musí být multidisciplinární, nutná je hospitalizace na JIP s komplexní podpůrnou terapií. Vzhledem k etiologii potíží je základním terapeutickým postupem série výměnných plazmaferéz, doporučeno začít co nejdříve, ideálně do osmi hodin od přijetí. Kortikoidy se nasazují současně s plazmaferézami, začíná se pulzem methylprednisolonu 250 mg a opakuje se 2–3x s navazující terapií prednisonem v dávce 1 mg/kg v postupně se snižující dávce směřující k vysazení po dosažení kompletní odpovědi. Imunoterapie rituximabem je indikována, pokud ani po sedmi plazmaferézách není terapeutická odpověď (úprava klinického obrazu, vzestup počtu destiček nad $150 \times 10^9/l$ etc.) nebo pokud dojde k rekurenci trombocytopenie, hemolytické anémie nebo klinické symptomatologie (Tsai et Shulman, 2003; Scully et al., 2007). U pacientů s jakoukoli trombotickou mikroangiopatií je kontraindikace podání destičkových transfuzních přípravků, které by naopak mohly pacientův stav rychle zhoršit. Při recidivách se dle rozhodnutí hematologů nasazuje chronická imunosupresivní terapie.

Kazuistika

Pacientka narozena v roce 1964, povoláním učitelka češtiny a dějepisu, byla v lednu 2018 přivezena sanitou ve večerních hodinách na neurologickou příjmovou ambulanci. V popředí potíží udávala přechodné brnění pravé horní končetiny od dlaně po předloktí s následným trnutím u pravé části úst, což jí působilo zhoršení mluvy, spíše charakteru dysartrie nežli fatické poruchy. V době příjezdu saniti již tyto potíže nepocítovala. V ambulanci udávala pouze bolesti krční páteře, kterými občas trpívá, a mírnou závrať vázanou na změnu polohy, spíše charakteru slabosti nežli rotace, bez nauzey a vomitu. V osobní anamnéze byly problémy s kolísavým tlakem krve, bolesti krční páteře s občasnou propagací do obou horních

končetin, v roce 2017 byl uveden stav zánět n. trigeminus vlevo. Udávala, že v minulém týdnu snad prodělala chřipku – s kašlem, slabostí, bolestí celého těla a vertigem. Vstupní tlak krve byl naměřen 167/89 mm Hg, tepová frekvence 113/minutu. V projevu byly patrné prvky roztržesnosti a neurotizmu. V objektivním nálezů se jevila bez lateralizace, bez iritačních jevů, reflexy byly povšechně vyšší symetricky, vyba-ven i Chvostkův příznak bilaterálně. Po podání zklidňující infuze s hořčíkem a diazepamem, po kterém pacientka udávala subjektivní zlepšení, odeslána domů s diagnózou tetanické ataky, vs. s podílem cervikogenních potíží a dekompenzované hypertenze.

O týden později byla opět přivezena sanitou, tentokrát s trnutím levostranných končetin, s dysartrií a expresivní fatickou poruchou. Udává, že i během týdne mívala střídavě brnění končetin, ale tentokrát je to horší, hlavně nemohla přechodně mluvit. Objektivně byla tentokrát pozorována asymetrie levého ústního koutku v jinak fyziologickém terénu. Na stehnech byly patrné zjevné hematomy, jinak však bez známek anemického syndromu, bez schvácenosti, bez dušnosti. Akutně provedeno CT mozku s CT angiografií, kde bez nálezu jakékoliv patologie.

V laboratoři nález těžké anémie, trombocytopenie, s nálezem vyššího zastoupení schistocytů, elevací laktátdehydrogenázy, urey, kreatininu a bilirubinu – detailní hodnoty viz tabulka 1. Po tomto nálezů předána do péče internisty s následnou hospitalizací na hematologické JIP s diagnózou trombotické mikroangiopatie, pravděpodobně trombotické trombocytopenické purpury. Průkaz deficitu ADAMTS13 < 2 %, s přítomností inhibitoru – 88,4 U/ml potvrdil pracovní diagnózu získané formy TTP.

Ihned byla zahájena léčba výměnnými plazmaferézami a nasazeny kortikoidy (Solumedrol 250 mg i. v. /den na tři dny a dá-

Tab. 1. Vstupní laboratoř pacientky vč. fyziologických hodnot

	U pacientky	Fyziologické rozmezí	Jednotky
Erytrocyty	2,0	3,8–5,2	* $10^{12}/l$
Hemoglobin	69	120–160	g/l
Trombocyty	18	150–400	* $10^9/l$
Schistocyty	0,020	0,00000–0,0050	
Laktátdehydrogenáza	10,2	0,1–4,1	μkat/l
Urea	11,1	2,8–7,2	mmol/l
Kreatinin	142	49–90	μmol/l
Bilirubin celkový	27,6	3,4–21,0	μkat/l

le prednison 1 mg/kg). Druhý den již došlo k vymizení neurologické symptomatologie a výrazné subjektivní zlepšení. Po dvou plazmaferézách byla pozorována již elevace trombocytů, po pěti plazmaferézách došlo k vzestupu trombocytů nad $150 \times 10^9/l$, tedy dosaženy parametry remise onemocnění, celkově provedeno šest plazmaferéz. Pacientka byla propuštěna začátkem února s perorálními

kortikoidy, během roku pravidelně kontrolována na hematologii, bez remise, úplné vysazení kortikoterapie od září 2018.

Závěr

Trombotická trombocytopenická purpura je nesmírně nebezpečné, leč naštěstí velmi vzácné onemocnění. Neléčená a nepoznaná TTP má mortalitu 90 %, léčba je velmi úspěšná

s poklesem mortality na 10 %, přičemž polovina těchto pacientů zemře v důsledku pozdě stanovené diagnózy ještě před nasazením léčby. Diagnózu stanovuje zkušený hematolog, nicméně, jak je zřejmé z našeho případu, většinu pacientů vstupně vyšetřují jiné odbornosti. Záleží tedy na zkušenosti klinika a nutnosti zařazení tohoto onemocnění do diferenciální diagnostiky i v běžné praxi.

LITERATURA

1. Aksay E. Thrombotic thrombocytopenic purpura mimicking acute ischemic stroke. *Emergency Medicine Journal* [online]. 2006; 23(9): e51–e51. Dostupné z: <http://emj.bmj.com/cgi/doi/10.1136/emj.2006.036327>.
2. Bakshi R, Shaikh ZA, Bates VE, Kinkel PR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Brain CT and MRI findings in 12 patients. *Neurology* [online]. 1999; 52(6): 1285–1285. Dostupné z: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.52.6.1285>.
3. Beydoun A, Vanderzant CH, Kutluay E, Drury I. Full neurologic recovery after fulminant thrombotic thrombocytopenic purpura with status epilepticus. *Seizure* [online]. 2004; 13(8): 549–552. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131104000135>.
4. D'Aprile P, Farchi G, Pagliarulo R, Carella A. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: MR Demonstration of Reversible Brain Abnormalities. *American journal of neuroradiology* 1994; (15): 19–20. ISBN 0195–6108. Dostupné z: <https://pdfs.semanticscholar.org/8a1e/3c3a20c3ba798b5189471c1bd5a50d6e583f.pdf>.
5. Kremer Hovinga JA, Heeb SR, Skowronski M, Schaller M. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [online]. 2018; 16(4): 618–629. [cit. 2018–10–25]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/jth.13956>.
6. Papaioannou TG, Stefanadis C. Vascular wall shear stress: basic principles and methods. *Hellenic journal of cardiology: HJC = Hellenike kardiologike epitheorese* [online]. 2005; 46(1): 9–15 [cit. 2018–10–25]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15807389>.
7. Praksova P. Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) u pacientky s roztroušenou sklerózou – kazuistika. *Československá neurologie* 2009; (72): 69–71. Dostupné z: http://www.csnn.eu/ceska-slovenska-neurologie-clanek/tromboticka-trombocytopenicka-purpura-ttp-u-pacientky-s-roztrouse-nou-sklerozou-kazuistika-32816?confirm_rules=1.
8. Rogers HJ, Allen CH, Lichtin AE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: The role of ADAMTS13. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* [online]. 2016; (83): 597–603. [cit. 2018–10–07]. Dostupné z: <https://www.mdedge.com/ccjm/article/110811/hematology/thrombotic-thrombocytopenic-purpura-role-adamts13>.
9. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S, Mackie I, Machin SJ. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *British Journal of Haematology* [online]. 2007; 136(3): 451–461. [cit. 2018–10–25]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2006.06448.x>.
10. Scully M, Yarranton H, Liesner R, et al. Regional UK TTP Registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *British Journal of Haematology* [online]. 2008; 142(5): 819–826. [cit. 2018–10–25]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2008.07276.x>.
11. Tellez-Hinojosa C, Vazquez-Mellado A, Gómez-Almaguer D. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Medicina Universitaria* [online]. 2015; 17(69): 234–239. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S166579616300060>.
12. Tsai H. Mechanisms of microvascular thrombosis in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney International* [online]. 2009; 75: S11–S14. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815536065>.
13. Tsai H, Shulman K. Rituximab induces remission of cerebral ischemia caused by thrombotic thrombocytopenic purpura. *European Journal of Haematology* [online]. 2003; 70(3): 183–185. [cit. 2018–10–25]. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1034/j.1600-0609.2003.00026.x>.
14. Wun T. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) Clinical Presentation. *Medscape*. 2017. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/206598-clinical>.