

tologických pacientů je nutné pomýšlet na rozvoj sekundární imunitní trombocytopenie.

Určení etiologie trombocytopenie může ztěžovat současně probíhající infekce. V případě infekční etiologie přichází v úvahu i možnost vyvolání konzumpční koagulopatie (např. diseminovaná intravaskulární koagulace [DIC]) (25). Některé bakterie také uvolňují neuraminidázu, která snižuje přezívání trombocytů tím, že odstraňuje povlak kyseliny sialové na jejich povrchu, a tím zvyšuje jejich odbourávání prostřednictvím Ashwell-Morelova receptoru, který se nachází na povrchu hepatocytů (26). Vždy by měla být zvažována možnost podílu vlivu jiných léků na vznik trombocytopenie.

Příkladem takových léků může být i amoxicilin/klavulanát, který byl podáván i u naší pacientky. Dle SPC je použití tohoto léku asociováno s výskytem trombocytopenie u 1/10 000 až 1/1 000 případů. A ačkoliv je to vzácnější výskyt, v kombinaci s dalšími faktory může být příčinou prohloubení trombocytopenie.

V neposlední řadě je nutné pomýšlet i na možnost vzniku trombocytopenie v souvislosti s podáním LMWH. Heparin může snížit počet krevních destiček dvěma mechanismy. Přímým účinkem na krevní destičky, který se objeví do dvou dnů od zahájení léčby LMWH. Trombocytopenie vzniká tímto způsobem obvykle odezní navzdory pokračující léčbě a nemá klinický význam. Druhý způsob vzniku trombocytopenie je na podkladě imunitní cesty, která je označována jako HIT. HIT patří mezi potencionálně život ohrožující stav s vysokým rizikem vzniku trombózy. HIT se obvykle rozvine mezi 5.–10. dnem léčby heparinem, ale může se objevit okamžitě, pokud jsou přítomny předem vytvořené protilátky z předchozí expozice heparinu (27).

Protilátky proti PF4/heparin komplexu (HIT protilátky) se vytvoří až u 5 % pacientů vystavených heparinovým přípravkům a způsobují hyperkoagulační stav, který se až u 50 % pacientů může projevit tromboembolickými komplikacemi s mortalitou až 30 %. U těchto pacientů váží protilátky HIT komplexy PF4/heparin, které se dále váží na aktivované krevní destičky. Tím stimulují uvolňování dalšího PF4, což vede ke smyčce pozitivní zpětné vazby (28). Postižené trombocyty jsou náchylné k agregaci, což má za následek jejich odstranění z oběhu a trombocytopenii.

Zatímco HIT není častá, její rozpoznání je kriticky důležité, aby bylo možné zastavit podněcující expozici heparinu a podat alternativní antikoagulaci nezbytnou k léčbě nebo prevenci trombózy. I při rychlém rozpoznání a léčbě mohou pacienti s HIT trpět masivní až fatálním tromboembolizmem nebo jinými komplikacemi, jako je kožní nekróza, iktus nebo ztráta končetiny (27).

Dle retrospektivní studie z Royal Victoria Hospital, kam byli zařazeni pacienti s HIT, byla zjištěna souvislost mezi pacienty s aktivním onkologickým onemocněním a vyšším rizikem trombotických příhod ve srovnání s pacienty bez maligního onemocnění (29). To je i příčinou, proč pacienti s onkologickým onemocněním a HIT jsou předmětem zájmu, a to jak kvůli složité diferenciální diagnostice, tak i vysoké expozici heparinu.

Aktuální doporučení k posouzení rizika HIT používají bodovací systém 4 T (30, 31) (Tab. 1), který využívá čtyři snadno hodnotitelné faktory: 1) čas vzniku trombocytopenie s ohledem na expozici heparinu; 2) závažnost poklesu trombocytů; 3) přítomnost trombózy; 4) přítomnost jiných příčin způsobujících trombocytopenii. Každý z těchto čtyř parametrů je ohodnocen skórem 0 až 2. Celkové

skóre se pohybuje od 0 do 8 a je seskupeno do tří kategorií, které klasifikují pacienty jako nízké (0–3), středně (4–5) nebo vysoce rizikové (6–8) pro HIT (Tab. 2).

Pokud tedy zohledníme fakt, že trombocytopenie může vzniknout na podkladě chemoterapií indukované myelosuprese, pak maximální skóre pro většinu onkologických pacientů je 6 (místo 8).

Další nepřesností pro využití tohoto skórovacího systému u onkologických pacientů je posuzování času vzniku trombocytopenie od expozice pacienta heparinu, která se ve většině případů může prolínat s časem aplikace samotné chemoterapie jako hlavního induktoru trombocytopenie. Dalším faktorem, který ztěžuje diagnostiku HIT, může být recidivující trombóza v důsledku hyperkoagulačního stavu spojeného s onkologickým onemocněním.

V případě naší pacientky bylo stanovení konečné diagnózy HIT ztíženo dalšími souběžnými klinickými událostmi, jako probíhající infekce, onkologická léčba, konkomitantní podpůrná medikace a v neposlední řadě také aktivní infekce covidu-19. Všechny tyto faktory u naší pacientky ovlivnily hodnotící škálu rizika HIT. Ale právě přítomnost vzácnějších příčin trombocytopenie je nutné vzít u konkrétního pacienta v potaz, zejména pokud klinický průběh není typický. Díky včasnému a adekvátnímu managementu všech popsanych komplikací se u naší pacientky podařilo dokončit plánovanou léčbu a pacientka je v současnosti v kompletní remisi onkologického onemocnění.

Závěr

Onkologická terapie dosáhla v posledních letech významných pokroků, což platí i v případě radikální léčby lokálně pokroči-

Tab. 2. 4 T klinické skóre při diagnostice heparinem indukované trombocytopenie (adaptováno z Cuker et al.) (30)

4 T	2 body	1 bod	0 bodů
Trombocytopenie	pokles trombocytů > 50 %, nadir > 20 × 10 ⁹ /l	pokles trombocytů 30–50 %, nadir > 10–19 × 10 ⁹ /l	pokles trombocytů < 30 %, nadir > 10 × 10 ⁹ /l
Timing (čas vzniku trombocytopenie od expozice heparinu)	jasný průkaz 5–10 den; ≤ 1 den po předchozím podání heparinu v průběhu 30 dnů	pokles 5–10 den, ale ne jasný (chybí výsledky); vznik po 10. dnu nebo ≤ 1 den po předchozím podání heparinu před 30–100 dny	pokles < 4 dny bez předchozí expozice heparinu
Trombóza	nová prokázaná trombóza, kožní nekróza, akutní systémová reakce po intravenózním podání nefrakcionovaného heparinu	progredující nebo rekurentní trombóza, nenekrotizující kožní léze, suspekt ní trombóza (neprokázána)	žádný z těchto nálezů
Trombocytopenie – jiné možné příčiny	není zjevná	možná	přesvědčivá