

HEPARINEM INDUKOVANÁ TROMBOCYTOPENIE II. TYPU U KOMPLIKOVANÉ ILEOFEMORÁLNÍ FLEBOTROMBÓZY LÉČENÉ KATÉTREM ŘÍZENOU TROMBOLÝZOU

MUDr. Blanka Riegerová¹, MUDr. Radovan Malý, Ph.D.¹, MUDr. Miroslav Lojík²,
MUDr. Jan Raupach², MUDr. Vendelín Chovanec², doc. MUDr. Petr Dulíček, Ph.D.³

¹I. interní klinika, FN Hradec Králové

²Radiologická klinika, FN Hradec Králové

³Hematoonkologická klinika, FN Hradec Králové

Kazuistika popisuje průběh léčby ileofemorální flebotrombózy u dosud zdravého mladého pacienta, která byla v průběhu léčby komplikována rozvojem heparinem indukované trombocytopenie II. typu (HIT II). HIT II je komplikací léčby nefrakcionovaným heparinem (UFH) či nízkomolekulárním heparinem (LMWH), která je dobře diagnostikovatelná, pokud je na ni pomýšleno. Nediagnostikovaná HIT II může vést k závažným komplikacím, protože se jedná o těžký získaný hyperkoagulační stav, který vyžaduje specifický přístup a léčbu. Cílem tohoto sdělení je shrnutí základních teoretických poznatků s důrazem na možné chyby v přístupu, jak dokládá popis případu.

Interní Med. 2008; 10 (7 a 8): 358–360

Popis případu

16letý pacient, dosud v podstatě zdravý, byl přijat na dětskou kliniku již s ultrazvukem (UZ) diagnostikovanou hlubokou žilní trombózou vpravo. Osobní anamnéza pacienta bez pozoruhodností, bez trvalé medicíny. V rodinné anamnéze byl údaj o úmrtí dědečka matky na plicní embolizaci v šedesáti letech.

Subjektivní potíže pacienta začaly den před přijetím, kdy pro bolesti v pravém třísele a následně otok celé pravé dolní končetiny vyhledal lékaře v místě bydliště. Anamnesticky předcházela otoku asi 3 hodiny trvající práce v podřepu. Při vstupním vyšetření byl interní somatický nálezní v normě, bez alterace celkového stavu, patologický byl pouze otok pravého stehna (+3 cm proti levé dolní končetině) a dále objemná skrotální kýla. Vstupní biochemie byla v normě, v krevním obraze mírná leukocytóza 14×10^9 ($4-10 \times 10^9$), hemoglobin 116 g/l (115–145 g/l), htc 0,369 (0,38–0,45), trombocyty 166×10^9 ($150-350 \times 10^9$). Dále fibrinogen 3,68 g/l (1,5–4,5 g/l), anti-trombin III 98,77 % (80–120 %), D dimer 3,23 mg/l (0–0,5 mg/l). Ze zobrazovacích vyšetření dle UZ žil pravé dolní končetiny prokázána parciálně trombozovaná v. iliaca communis (VIC), trombozovaná v. iliaca externa (VIE), v. femoralis superficialis (VFS) a v. poplitea (VP). V souvislosti s onkologickým screeningem doplněn UZ břicha s normálním nálezem, UZ scrota s nálezem oboustranné hydrokely. Na EKG byl sinusový rytmus s inkompletní blokádou pravého Tawarova raménka.

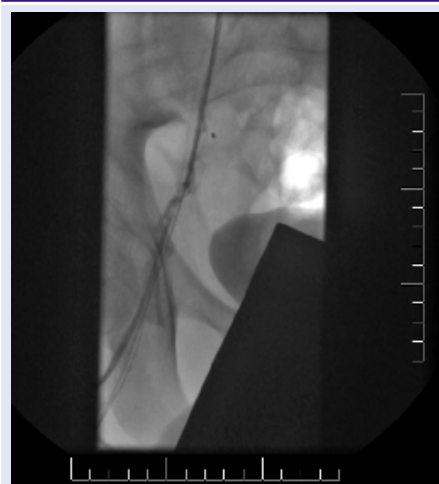
Na základě uvedených údajů zvolen úvodem konzervativní postup, zahájena terapie LMWH. Podán enoxaparin (Clexane) 0,8 ml, dále 0,6 ml s. c. á 12 h, při hmotnosti 64 kg. Při terapii zůstává otok pravé dolní končetiny a citlivost pravého stehna. Šestý den hospitalizace zahájena na kardiologické JIP katétrem řízená trombolýza. Byla aplikována altepláza (rt-PA) po dobu 30 h v dávce 1 mg/h a kontinuálně UFH tak, aby APTT bylo dvojnásobkem normy. Při ukončení lokální trombolýzy došlo dle vasografie k rekanalizaci ileofemorální trombózy vpravo pomocí trombolýzy a provedení PTA se zavedením stentu do přechodu VIC a VIE, kde zůstává i po léčbě stenóza. Po výkonu při UZ kontrole při srovnání se vstupním

UZ žil prokázána průchodná v. iliaca externa, v. femoralis communis, v. femoralis superficialis (obrázek 1, obrázek 2a, b).

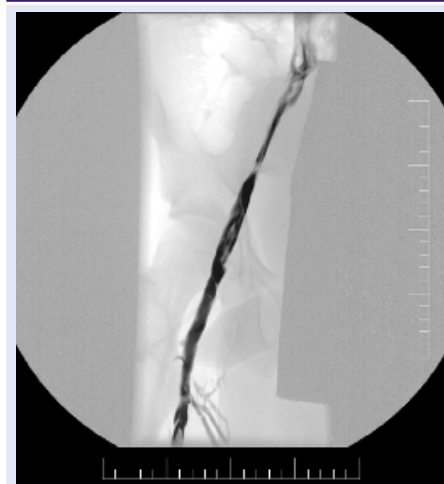
Po ukončení lokální trombolýzy byl zahájen převod na warfarin a pacient byl na medikaci Clexane 0,7 ml s. c. po 12 hodinách a warfarin 5 mg na den, přeložen na dětskou kliniku.

V den překladu byla hodnota INR 1,27, Hb 111 g/l, trombocyty 173×10^9 , leukocyty $8,2 \times 10^9$ (7. den hospitalizace). Na dětské klinice byla provedena vstupní laboratoř odpovídající předchozím nálezům a pokračováno v terapii Clexane 0,6 ml s. c. po 12 hodinách a warfarin 5 mg na den. 10. den hospitalizace je pacient subfebrilní a progreduje bolest na

Obrázek 1. Vstupní flebografie



Obrázek 2a. Stenóza přechodu VIC a VIE



vnitřní straně pravého stehna. Byl proveden kontrolní UZ žil s nálezem neprůchodnosti stentu, na základě mezioborového konzilia je plánována retrombolýza po poklesu hodnot INR. Dále vysazen warfarin, Clexan podáván v dávce 0,8 ml s. c. ráno, po 12 h 0,6 ml s. c. 13. den hospitalizace je pacient dušný, febrilní T 39°C, má bolesti na prsou. Doplněný UZ srdce neprokazuje známky akutního cor pulmonale, dle UZ žil je distální progresse flebotrombózy vpravo. 14. den hospitalizace je prokázána těžká trombocytopenie 33×10^9 g/l, kdy během předchozích šesti dnů nebyla při výše uvedené léčbě provedena kontrola krevního obrazu. Laboratorně imunohematologickou metodou potvrzena HIT II. typu. Pro úplnost doplněn plicní perfuzní sken s nálezem oboustranné sukcesivní plicní embolizace.

Po potvrzení HIT II. typu je ukončena terapie LMWH a zahájena terapie přímým inhibitorem trombinu rekombinantním hirudinem – lepirudinem (Refludan). Po úvodním bolusovém podání 25 mg i. v., dále podáván kontinuálně lineárním dávkovačem za kontrol APTT (terapeutické rozmezí 1,5–2,5). Klinický stav pacienta byl dále zlepšen, zůstává bez dušnosti a afebrilní, oběhově stabilní. 19. den hospitalizace zahájena re-trombolýza, ke které byla užitá altepláza v dávce 0,5 mg na hod. Při současném podávání lepirudinu za hodnot APTT během TL 1,3–1,5. Tato subterapeutická dávka volena z důvodu souběžné trombolytické léčby (lepirudin + altepláza), se kterou nejsou literárně doložené zkušenosti. Je ovšem všeobecně známo, že při kombinaci trombolitik riziko krvácení stoupá a mohlo by dojít k zesílení účinku lepirudinu na APTT. Podaná nižší dávka byla volena jako prevence perikatetrové trombózy a minimalizace rizika krvácení. Trombolytická léčba proběhla za vasografických kontrol bez komplikací, pro trvání reziduálních trombotických změn v ilickém žilním řečišti po dobu posledních 12 hodin byla katétre řízená trombolýza 21. den hospitalizace ukončena.

Obrázek 2b. Konečný výsledek po implantaci stentu



Tabulka 1.

vyšetřovaný test	výsledek	norma
mutace C677T	homozygotní forma pozitivní	
homocystein	24,9 μmol/l	do 15 μmol/l
faktor VIII.	342 %	50–150 %
mutace G20210A	negativní	
mutace faktor V. Leiden	negativní	
antifosfolipidový sy	nepotvrzen	
anti ds-DNA	negativní	
antitrombin III.	101 %	80–120 %
protein C	deficit nepotvrzen	
protein S	deficit nepotvrzen	
APC rezistence	neprokázána	

Následně byl pacient převeden na warfarin, překrývání lepirudinu a warfarin trvalo do získání 2x účinného INR. Warfarinizace byla doporučena dlouhodobě se zajištěním kontrol v angiologické a hematologické poradně.

V úvodu hospitalizace proveden trombofilní screening pacienta. Bylo prokázáno, že chlapec je homozygot pro mutaci C677T pro MTHFR s nálezem hladiny homocysteinu 24,9 μmol/l (norma do 15 μmol/l), dále byla výrazně zvýšená hladina faktoru VIII 342 % (norma 50–150 %). Vysokou hodnotu faktoru VIII lze vztáhnout k probíhající žilní tromboze a až při kontrolách v čase bude dle vývoje uzavřeno, zda se jedná o vrozenou odchylku. Dále shrnutí v tabulce 1.

Diskuze

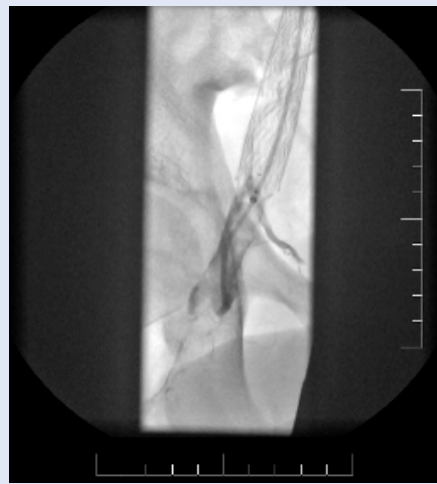
HIT II je nepříliš častým nežádoucím účinkem léčby UFH či LMWH.

Výskyt HIT II po podání nefrakcionovaného heparinu je udáván u 1–3% léčených, 0,1–1% léčených LMWH. Patogeneticky jde o autoimunitní proces, kdy dochází k tvorbě protilátek typu IgG, které jsou namířeny proti komplexu heparin/PF4. Protilátky vedou k aglutinaci a agregaci destiček, potencují tvorbu endogenního tromboxanu. Dochází k reakci s endotelem či leukocyty. Výsledkem popsané kas-

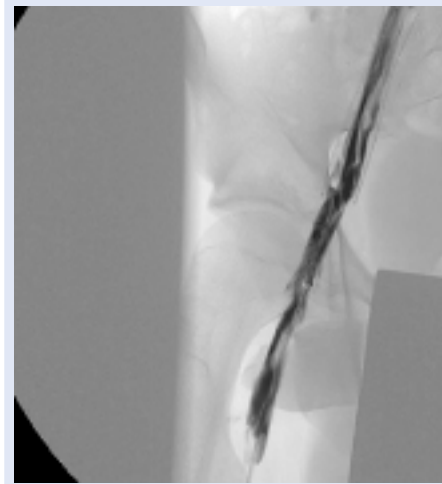
kády je závažný hyperkoagulační stav, který může mít rychlý i fatální průběh. U našeho pacienta byla úvodem zjištěna vysoká koncentrace faktoru VIII a potvrzena heterozygotní forma mutace pro mutaci C677T pro MTHFR. Vzhledem k rozsahu žilní trombózy, věku pacienta a trvání klinických obtíží byla zahájena (jako prevence dalšího rozvoje těžkého potrombotického syndromu) katétre vedená léčba hluboké žilní trombózy. Výsledek této terapie byl primárně úspěšný, následně v důsledku rozvoje HIT II při prolongované terapii UFH a LMWH se stav komplikoval. Získaný hyperkoagulační stav potencovaný prokázanou poměrně mírnou vrozenou trombofilii vedl k retromboze a progresi trombózy a vzniku sukcesivní plicní embolizace. Šlo tedy o HIT II asociovanou s trombózou, což je vzácnější a těžší forma HIT II, která může probíhat pouze pod obrazem trombocytopenie, pak mluvíme o izolované HIT II.

Při rozboru našeho případu je nutné zdůraznit přestávku ve sledování krevního obrazu, respektive trombocytů od 7.–14. dne léčby, a to i přes ultrazvukem potvrzenou progresi trombózy v dříve rekanalizovaném řečišti pánevních žil a přes vysokou suspekci na sukcesivní plicní embolizaci při zhoršujícím se klinickém obrazu pacienta. Na komplikující HIT II bylo

Obrázek 3. Uzávěr stentu přechodu VIC a VIE před re-trombolýzou



Obrázek 4. Stav žilního řečiště po ukončení re-trombolýzy s užitím analogické antikoagulační terapie a rt (PA)



pomýšleno až po kontrole trombocytů, provedené po týdnu hospitalizace.

Mezi základní klinické projevy HIT II patří trombocytopenie, vznikající v typickém časovém rozmezí mezi 5.–12. dnem po zahájení léčby UFH a LMWH. Výjimku tvoří pacienti léčení v posledních 100 dnech UFH či LMWH, kde v krvi kolují HIT-Ig. Zde může dojít k rozvoji trombocytopenie již od prvního dne léčby. Uvedený pokles trombocytů pak může být provázen manifestními trombotickými projevy jako v našem případě.

Z výše uvedeného plyne důsledná nutnost kontroly krevního obrazu u prolongované léčby UHF či LMWH. Diagnóza HIT II není těžká, pokud na ni pomýšlíme, a je velmi pravděpodobná, pokud se vyskytne trombocytopenie v časovém úseku typickém pro přítomnost HIT-Ig u pacienta léčeného nefrakcionovaným či nízkomolekulárním heparinem.

Zásadní je léčebný postup při zjištění HIT II, kdy se nedoporučuje s léčbou u pacientů s vážným podezřením vyčkávat. Jak plyne z uvedeného, je nutné ukončit terapii UFH či LMWH a zahájit alternativní antikoagulační terapii.

V léčbě užíváme analoga antikoagulancií. V České republice jsou k dispozici 2 preparáty, které je možno použít. Jednak přímý inhibitor trombinu lepirudin (Refludan), což je rekombinantní hirudin. Pro vysokou cenu je prakticky užíván jen při trombotických komplikacích HIT II. Další alternativou je nepřímý inhibitor faktoru X – preparát fondaparinux

(Arixtra), který ale nemá schválení pro tuto indikaci dle FDA.

Dále vzhledem k riziku kumarinové kožní nekrózy či periferních ischemizací je nutné přerušit terapii kumariny až do normalizace hodnot trombocytů. Po jejich nasazení je nutné překrývání s alternativní antikoagulační terapií a nepodávat účinné nasycovací dávky.

V našem případě nutno upozornit na raritní způsob vedení lokální trombolýzy s užitím alteplázy a analogické antikoagulační terapie lepirudinem, který doposud nebyl v literatuře popsán.

Závěr

Přestože HIT II je závažnou komplikací léčby, je poměrně snadno diagnostikovatelná. Jde o nově vzniklou kombinaci trombocytopenie a eventuálně trombolýzy v typickém časovém rozmezí při terapii UFH či LMWH. Podmínkou je znát vstupní krevní obraz před zahájením léčby a dále je pro diagnózu zásadní monitorace krevního obrazu. Doporučuje se kontrola krevního obrazu při terapii nefrakcionovaným

heparinem každý druhý den od 4.–14. dne léčby. Při terapii LMWH je podstatně nižší riziko výskytu, ale i zde při terapii delší než 7 dnů jsou ob den nutné kontroly krevního obrazu. Výjimkou jsou pacienti, kteří byli v posledních 100 dnech léčení LMWH či UFH a u nichž mohou být přítomny HIT-Ig po předchozí terapii, pak lze pokles destiček čekat ihned po zahájení terapie. Pokud je vysoká pravděpodobnost probíhající HIT II, je nutné terapii UFH či LMWH vysadit, nevyčkávat do laboratorního potvrzení a zahájit terapii alternativní antikoagulační léčbou. Dále je nutno si uvědomit, že přestože se jedná o diagnózu hematologickou, setkává se s ní spíše chirurg či internista u pacientů léčených hepariny. Včasná diagnostika a provedení výše uvedených opatření může předejít závažným komplikacím, které HIT II přináší.

Převzato z Interv Akut Kardiolog 2008; 7(2): 74–77

MUDr. Blanka Riegerová
I. interní klinika FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
e-mail: riegerova@email.cz

Literatura

1. Franchini M. Heparin-induced thrombocytopenia. An update. *Thromb J* 2005; 3: 14.
2. Karetová D, Staněk F. *Angiologie pro praxi*. Praha: Maxdorf, 2001.
3. Keeling D, Davidson S, Watson H. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *British Society for Haematology* 2006; 133: 259–269.
4. Kessler P. *Léčba orálními antikoagulanty*. 2. ed. Praha: Orion, 2002.
5. Králová S, Klodová D, Gumulec J et al. Heparinem indukovaná trombocytopenie. *Vnitřní lékařství* 2006; 52: 98–106.
6. Kvasnička J. *Trombofilie a trombotické stavy v klinické praxi*. Praha: Grada, 2003.
7. Nand S, Wong W, Yuen B et al. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: incidence, analysis of risk factors and clinical outcomes in 108 consecutive patients treated at a single institution. *Am J Hematol* 1998; 56: 12–16.
8. Pouplard C, lochmann S, Renard B et al. Induction of monocyte tissue factor expression by antibodies to heparin/platelet factor 4 complexes developed in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2001; 97: 3300–3302.
9. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J med* 2001; 344: 1286–1292.

KURZ – KARDIOLOGIE

Datum konání: 20. 9. 2008

Místo konání: Praha 5, Česká lékařská komora, Lékařská 2, Klub ČLK
Koordinátor kurzu: prof. MUDr. Roman Čerbák, CSc.

Prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc. / **Chronické formy ICHS, zejména stabilní angina pectoris**
Doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc. / **Dyslipidémie**
Prof. MUDr. Roman Čerbák, CSc. / **Aortální stenóza**
MUDr. Miroslava Benešová, PhD. / **Mitrální regurgitace**
Prof. MUDr. Josef Veselka, CSc. / **Kardiomyopatie**
As. MUDr. Petr Janský / **Akutní srdeční selhání**
Prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc. / **Novinky v intervenční kardiologii**
MUDr. Pavel Jansa / **Arteriální plicní hypertenze**