

Hypersenzitivní reakce po podání heparinu s aktivací heparinem indukované trombocytopenie po zahájení intermitentní hemodialýzy

Jan Masopust, Jiří Charvát, Dana Mokrý, Ondřej Hloch, Jan Háša

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol Praha, přednosta prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Souhrn

Naše kazuistika popisuje případ nemocného s hypersenzitivní reakcí vznikající pravidelně během prvních minut po zahájení hemodialýzy. Tato reakce provázená pletorickým zabarvením v obličeji, bronchospazmem, hypertenzí, úzkostí a následně poklesem saturace hemoglobinu kyslíkem měřené pulzním oxymetrem a obrazem centrální cyanózy přicházela pravidelně bez ohledu na použitý typ dialyzátoru, premedikaci či předchozí laváž systému izotonickým roztokem chloridu sodného. Pokles počtu krevních destiček a klidný průběh dialýzy provedené bez heparinu upozornily na skutečnou podstatu problému, jehož řešením bylo v našem případě užití techniky regionální antikoagulace 4% citronanem sodným v průběhu intermitentní hemodialýzy.

Klíčová slova: hemodialýza – heparinem indukovaná trombocytopenie – hypersenzitivní reakce – regionální antikoagulace

Hypersensitive reaction after application of heparin with activation heparin induced thrombocytopenia in initiation of intermittent haemodialysis

Summary

Our report describes the case of patient with hypersensitive reaction regularly arising early after initiation of haemodialysis. This characteristic reaction with pletoric face coloration, bronchospasm, increase of blood pressure, anxiety and decrease of blood oxygen saturation at the consequence and central cyanosis was regularly present without dependence on type of dialysis membrane, drug premedication or prophylactic flushing haemodialysis system by isotonic sodium chloride solution. Low platelet value and trouble-free haemodialysis realized without heparin showed real cause of patients problem. Resolution of this state was regional citrate anticoagulation during intermittent haemodialysis.

Key words: haemodialysis – heparin induced thrombocytopenia – hypersensitive reaction – regional anticoagulation

Úvod

Hemodialýza je ve vyspělých zemích již po mnoho let běžně dostupnou metodou léčby nemocných s akutním či chronickým selháním ledvin. Výskyt komplikací této terapie je na jedné straně redukován neustále se zvyšující biokompatibilitou užitých materiálů i zdokonalováním jejich technických vlastností, na druhé straně je nutné počítat s vyšší frekvencí nežádoucích reakcí způsobených trvale se zvyšujícím počtem dialyzovaných pacientů. Navzdory systematickému zdokonalování hemodialyzačních technik nutno konstatovat, že přístrojové provádění hemoeliminační léčby zůstává stále poměrně hrubým zásahem do integrity vnitřního prostředí nemocného, vyžadující intimní kontakt krve

s cizorodými materiály hemodialyzační kolony. Použití mimotělních eliminačních technik je téměř vždy spojeno s nutností použití antikoagulace, jejímž cílem je zabránit vysrážení krve v mimotělním oběhu, optimalizovat délku použitelnosti filtru a zabránit krevním ztrátám způsobeným srážením krve v okruhu [1]. V běžné klinické praxi je toho dosahováno systémovou antikoagulací nefrakcionovaným heparinem či nízkomolekulárním heparinem nebo regionální citrátovou antikoagulací. Možností je i provedení eliminační metody bez jakéhokoliv antikoagulantu [2]. V současné době se ve většině hemodialyzačních středisek používá nízkomolekulární či méně často nefrakcionovaný heparin. Relativně běžným nežádoucím účinkem heparinové léčby

je heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT), která může být v některých případech spojena s trombotickými příhodami s možným fatálním průběhem [3]. Tato komplikace je často zvažována, avšak málo kdy potvrzena u kriticky nemocných. Užití systému takzvaného 4T skóre vycházejícího z přítomnosti trombocytopenie, její časové souvislosti s aplikací heparinu, trombotických příhod a vyloučení jiných možných příčin trombocytopenie, může usnadnit odhalení nemocných s vysokým rizikem tohoto onemocnění [4]. Dříve byl rozlišován HIT I daný proagregačním účinkem heparinu, nastávající časně po jeho nasazení, bez doprovázejících klinickými projevy trombózy, a HIT II, u kterého hrají zásadní roli specifické protilátky namířené proti komplexu heparin-destičkový faktor 4 (PF4). Z klinického hlediska je významný jen HIT II [5]. HIT I není v současné době již považován za heparinem indukovanou trombocytopenii v pravém slova smyslu, proto v dalším textu bude pojednáváno pouze o HIT II označované obecně jako HIT.

K vyšší morbiditě a mortalitě hemodialyzovaných nemocných však může přispívat i škodlivé působení samotné hemodialyzační procedury. Dialyzátory používané k léčbě mohou vyvolávat nežádoucí reakce jak akutní, s projevy vznikajícími v průběhu dialyzační procedury či v hodinách po jejím skončení, tak chronické manifestující se až po letech dlouhodobé mnohonásobné expozice krve dialyzátoru, k jaké dochází při léčbě chronického ledvinového selhání. Akutní nežádoucí reakce na dialyzátor nejsou v éře moderní hemodialýzy časté. Jejich význam však tkví v možnosti závažného až smrtelného průběhu [6].

Příznaky hypersenzitivní reakce většinou přicházejí během minut po expozici provokující látky. V rámci těchto reakcí se často objevují imunokompetentní buňky i s produkcí IgE či bez ní, avšak imunologický původ reakce nemusí být vždy podmínkou [7].

Etylenoxid, užívaný ke sterilizaci, byl již dříve identifikován jako hlavní spouštěč anafylaktoidních reakcí při hemodialýze, označovaných též jako reakce typu A neboli first-use reactions. Další s dialýzou spojené alergeny jsou hepariny, latex, antiseptické přípravky jako chlorhexidin, dále železo či koloidy [7].

Reakce typu A vzniká během prvních minut po zahájení dialýzy a její průběh může být středně těžký nebo těžký. Intenzita příznaků se pohybuje od rinokonjunktivitidy se svěděním či pálením a zrudnutím kůže, kopřivkou a kašlem k bronchospazmu s dušením, zvracením, bolestmi na hrudi, hypotenzí, srdečním selháním a v krajním případě smrtí. Tento typ reakce se objevuje přibližně ve 4 případech na 100 000 dialyzovaných nemocných.

Reakce typu B jsou častější a naštěstí méně závažné proti typu A. Objevují se u 3–5 % pacientů dialyzovaných na nových celulóзовých membránách. Nejčastějšími příznaky jsou bolesti zad, bolesti na hrudi, dušnost, nauzea, zvracení a hypotenze. Anafylaxe je krajně vzácná. Symptomy začínají typicky po 15–30 min od zahájení hemodialýzy, občas i výrazně později a odeznívají v dalším průběhu dialýzy [8].

Kazuistika

85letý nemocný s ulcerózní kolitidou v dlouhodobé remisi, divertikulózou sigmoidu a colon descendens, hypertonií, po cévní mozkové příhodě s reziduální parézou n. VII. vpravo, po prostatektomii pro benigní hyperplazii prostaty, v anamnéze paroxysmy fibrilace síní a glaukomem.

Měsíc před hospitalizací vyšetřován urologem pro bolesti v podbřišku, provedené CT ukázalo hydronefrou a podezření na tumor dutého systému levé ledviny, dle cytologického vyšetření moči nejspíše papilokarcinom. Nemocnému navrženo zavedení stentu. Na přání pacienta řešení nálezů odloženo z osobních důvodů. O měsíc později nemocný přijímán akutně na lůžko okresní nemocnice pro anurii. Zahájena hemodialyzační léčba na polysulfonové kapiláře FX Cordiax, která provedena celkem 2krát bez komplikací. Při 3. kúře se krátce po zahájení objevila dušnost, pokles saturace, poslouchové spastický bronchiální nálezy, úzkost. Podány kortikoidy, hemodialýza ukončena předčasně. Po ukončení kúry obtíže rychle odezněly. Obavy z možné septické embolizace z katétru v průběhu předchozí hemodialýzy vedly k překanylování nemocného před další kúrou. Stejně příznaky se však objevily opět krátce po zahájení další eliminační procedury, tentokrát provedené na triacetát-celulóзовé membráně Hih-flux TRICEA. Před další hemodialyzační léčbou podány preventivně kortikoidy, přesto reakce pacienta bouřlivá a výkon ukončen předčasně. Stav hodnocen jako alergická reakce na materiál kapiláry hemodialyzační kapsle a vyžádán překlad na monitorované dialyzační lůžko jednotky intenzivní metabolické péče FN Motol v Praze.

Zde provedena první HD přes polysulfonovou kapiláru F5HPS po předchozím proplachu dialyzátoru a setů 3 000 ml izotonického roztoku chloridu sodného, 20 min před zahájením léčby podáno 200 mg hydrokortizonu i.v., antikoagulován 0,6 ml enoxaparinu podaného do hemodialyzační kolony na úvod. Po 11 min hemodialýzy rychlý pokles saturace krve kyslíkem z 96 % na 85 %, hypertenze se systolickým tlakem krve > 200 mm Hg, pacient schvácený, tachypnoický, hemodialýza proto ukončena.

Pacient byl však anurický, denní diuréza činila 25 ml, přítomny byly již klinické známky hyperhydratace. Následující den provedena 4hodinová hemodialýza přes polyetersulfonovou kapiláru Nipro Surelyzer. Vzhledem k trombocytopenii byl výkon prováděn bez antikoagulace s proplachy kolony izotonickým roztokem chloridu sodného. Opět předcházel proplach systému 3 000 ml izotonického roztoku chloridu sodného a bylo podáno 200 mg hydrokortizonu. Na počátku výkonu se objevily jen krátce expirační spastické fenomény, které posléze odezněly, a hemodialýza byla zdárně dokončena. Další hemodialýza provedena přes polysulfonovou kapiláru Polyflux, na úvod podán enoxaparin v dávce 0,4 ml, premedikace posílena o dihiaden, solumedrol a calcium gluconicum podané i.v. 1 hod před zahájením procedury. Léčba musela být opět předčasně ukončena po

66 min pro hypersenzitivní reakci nemocného s expirační dušností. Pacient byl nadále anurický, další hemeliminační kůru jsme provedli pro dobrou zkušenost opět přes kapiláru Nipro Surelyzer PES bez antikoagulace s proplachy a premedikací solumedrolem a dithiadenem. Hemodialýza však musela být ukončena přibližně 15 min po zahájení, tentokrát pro okluzi systému při vysrážení krve v kapiláře, setu i hemodialyzační kanyle. Tentýž den jsme provedli 2. pokus přes nový hemodialyzační katétr a stejnou dialyzační kapsli s podáním 0,4 ml enoxaparinu na úvod, hemodialýza ukončena 30 min po zahájení pro již klinicky známou alergickou reakci. Během tohoto období jsme nezaregistrovali zvýšený titr IgE či eozinofilii.

Objemná ultrafiltrace byla vzhledem k anurii nemocného, jeho klinickému stavu a předchozím léčebným neúspěchům nevyhnutelná. Proto jsme zvolili alternativní způsob antikoagulace v podobě minimální dávky kontinuálně aplikovaného vysokomolekulárního heparinu intravenózně infuzním dávkovačem v dávce 500–1 200 UI/hod. Při tomto režimu proběhla 5hodinová hemodialýza bez komplikací a byl splněn cíl plánované ultrafiltrace. Nemocný byl na naše pracoviště přeložen po 10 dnech hospitalizace v jiné nemocnici, kde mu byl opakovaně aplikován heparin. Při zpětné analýze dat vyšlo najevo, že počáteční trombocytémie byla $223\,000 \times 10^9/l$. Při překladi k nám byla hodnota trombocytů $57\,000 \times 10^9/l$. V den přijetí na naše pracoviště pacientovi nebyl aplikován heparin. V průběhu následujících 5 dnů došlo po přechodném vzestupu počtu trombocytů na $76\,000 \times 10^9/l$ k jejich dalšímu poklesu až na $27\,000 \times 10^9/l$, přitom nejvýraznější pokles nastal mezi 5. a 6. dnem, sice ze $48\,000 \times 10^9/l$ na $27\,000 \times 10^9/l$. Tento pokles následoval těsně po tom, co byl v minimální dávce aplikován vysokomolekulární heparin. Zároveň byly jednoznačně přítomny známky hyperkoagulačního stavu a spontánně aktivované fibrinolýzy (časné vysrážení krve v hemodi-

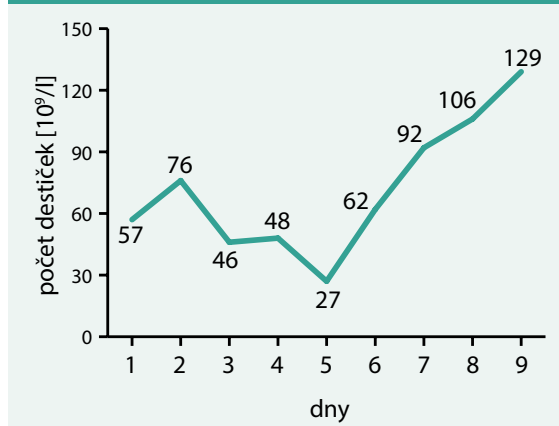
alyzační koloně, hodnota D-dimeru téměř $8\,000\text{ ng/ml}$). Po aplikaci heparinu se několikrát objevila systémová až anafylaktoidní reakce nemocného vyžadující ukončení hemodialýzy.

Časovou souslednost vývoje trombocytémie nemocného po přijetí na naše oddělení ukazuje graf. Dny označené v grafu jako 1 a 3 jsme nemocnému nepodali heparin na rozdíl od dnů označených jako 2 a 4. Klinický vývoj a laboratorní parametry tedy přesvědčivě ukazovaly na souvislost opakovaně pozorované hypersenzitivní reakce v úvodu hemodialýzy a užití nízkomolekulárního heparinu aplikovaného přímo do hemodialyzační kolony a nápadného poklesu počtu trombocytů při užití kontinuální aplikace minimální dávky vysokomolekulárního heparinu aplikovaného v průběhu dialyzační léčby přímo do krevního oběhu nemocného. Při odhadu rizika přítomnosti HIT užitím systému 4T skóre získáváme po zohlednění výše uvedených podstatných údajů hodnotu minimálně 6 či spíše 8 bodů, tedy velmi suspektní HIT. Ihned jsme ukončili podávání všech forem heparinu a provedli vyšetření k vyloučení heparinem indukované trombopenie. Další hemodialýzu jsme provedli bez antikoagulace s proplachy přes polysulfonovou kapiláru F7HPS 4 hod bez komplikací. Následně hlášen pozitivní průkaz silných specifických protilátek asociovaných s HIT (antiheparin/PF4), funkční test byl pozitivní s heparinem i fraxiparinem. Vyšetření bylo provedeno jednak chemiluminiscenčním testem na přístroji AcuStar detekujícím protilátku anti-heparin/PF4 třídy IgG, a dále testem na stanovení funkční aktivity protilátky nazývaným SRA-HPLC (serotonin release assay s detekcí uvolněného serotoninu pomocí kapalinové chromatografie).

Proplachová hemodialýza bez antikoagulace však nebyla z důvodů dosažení nízkého ultrafiltračního cíle a nižší účinnosti optimální. Proto jsme zvolili pro další kůru variantu regionální antikoagulace 4% roztokem citranu sodného. Metoda byla prováděna jako intermitentní hemodialýza na monitoru Fresenius Medical Care 4008S konvenčně neupraveném pro režim citrátové antikoagulace.

Při udržení hodnoty ionizovaného kalcia před hemodialyzační kapilárou těsně kolem $0,40\text{ mmol/l}$ byl antikoagulační účinek dostatečný a eliminační léčba účinná. Parametry ionizované kalcemie v krvi před dialyzační kapslí a v systémovém oběhu nemocného byly vyšetřovány během hemodialýzy každou hodinu a rychlost průtoku 4% natrium citrátu a substituce roztokem chloridu vápenatého byly náležitě upravovány. Optimálního citrát/kalciového clampu jsme dosahovali při průtoku 4% citranu sodného 320–350 ml/hod a substituci kalcia přibližně 11 mmol/hod, přičemž rychlost průtoku krve kolonou byla povětšinou 200 ml/min. Toto nastavení umožňovalo provádět hemodialýzu nejen dostatečně dlouho, ale také dosáhnout požadované ultrafiltrace bez rizika vysrážení krve v systému. K normalizaci počtu trombocytů, tzn. vzestupu z $27\,000 \times 10^9/l$ na $160\,000 \times 10^9/l$ došlo během 9 dnů od zahájení užívání regionální antikoagulace. Během dalších hemodi-

Graf. Časová souslednost vývoje trombocytémie nemocného po přijetí na naše oddělení



Dny označené v grafu jako 1 a 3 jsme nemocnému nepodali heparin, na rozdíl od dnů označených jako 2 a 4

alýz byly postupně používány všechny výše zmíněné typy dialyzátorů zcela bez komplikací. V následujícím období došlo i k částečnému obnovení diurézy umožňující snížení agresivity dialyzačního programu. Metoda regionální antikoagulace citronanem sodným se tedy v případě hypersenzitivní reakce na nízkomolekulární heparin spojené s HIT jednoznačně osvědčila navzdory technické složitosti její realizace na pro tuto metodu neupraveném přístroji.

Diskuse

V popisované kazuistice se střetávají dvě komplikace, které jsou běžně známé v klinické praxi, probíhají-li odděleně. Heparinem indukovaná trombocytopenie není raritní komplikací u dialyzovaných, konvenčně heparinem antikoagulovaných pacientů.

Její vznik je signalizován především progresivním poklesem počtu trombocytů, vzestupem fibrin degradačních produktů, případně přítomností trombotických či tromboembolických klinických projevů v závislosti na opakovaném podávání některé z forem heparinu. I přes snížený počet trombocytů jsou ale purpura a krvácivé stavy vzácné, a proto, není-li pravidelně kontrolován krevní obraz, může zůstat trombocytopenie nepoznána [5].

V našem případě zůstala diagnóza HIT několik dnů ve stínu klinicky výraznější hypersenzitivní až anafylaktoidní reakce, jejíž původ byl mylně hledán v materiálu dialyzační kapiláry či setů. Vznik popsané „alergické“ reakce nebyl zřejmě závislý pouze na přítomnosti heparinu v krevním oběhu nemocného, ale spíše na opakované interakci nízkomolekulárního heparinu, dialyzační kapiláry a krve nemocného v mimotělním oběhu dialyzační kolony.

Volba antikoagulace citrátem sodným byla v tomto případě dle našeho soudu logickým krokem. Tuto metodu využíváme běžně při kontinuální venovenózní hemodialýze na výrobcem upraveném přístroji Multifiltrate, ten však byl v inkriminovanou dobu obsazen a navíc stav nemocného kontinuální eliminační léčbu nevyžadoval.

Nutno konstatovat, že realizace této metody na klasickém hemodialyzačním monitoru bez speciálních setů s originálními porty pro citrát a kalcium, byla pro ošetřující personál technicky náročná.

Závěr

Uvedená kazuistika popisuje případ nemocného s anurickým selháním ledvin, u něhož bylo provedení efektivní hemodialýzy životně důležitým léčebným krokem.

Stav byl však provázen 2 relativně běžnými komplikacemi v neobvykle kolizní konstelaci, jejímž řešením bylo vedení intermitentní hemodialýzy s regionální antikoagulací citrátem sodným. Přesto, že provedení této terapie na neupraveném přístroji vyžadovalo nezvyklý a v několika ohledech nový přístup ve srovnání s kontinuálními eliminačními metodami, jsme během léčby nezaznamenali komplikaci v podobě systémové hypokalcemie či kumulace citrátu sodného v organismu nemocného nebo iatrogeně navozené hemoragické diatézy.

Metoda, která je dnes již běžným standardem při provádění kontinuální eliminační léčby, zůstává však pro intermitentní eliminační techniky stále v pozadí. Je otázkou, zdali by nebylo přínosem více zpřístupnit tuto antikoagulační techniku do sféry ambulantní dialyzační péče.

Podpořeno MZ ČR-RVO, FN v Motole 00064203.

Literatura

1. Kroužek A. Náhrada funkce ledvin u kriticky nemocných. Postgraduální medicína 2012; 14(5): 514–519.
2. Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H et al. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. Nephrol Dial Transplant 2011; 26(1): 232–239.
3. Hutchinson CA, Dasgupta I. National survey of heparin-induced thrombocytopenia in the haemodialysis population of the UK population. Nephrol Dial Transplant 2007; 22(6): 1680–1684.
4. Crowther MA, Cook DJ, Albert M et al. The 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia in medical-surgical intensive care unit patients. J Crit Care 2010; 25(2): 287–293.
5. Králová S, Klodová D, Gumulec J. Heparinem indukovaná trombocytopenie. Vnitř Lék 2006; 52(Suppl 1): 98–106.
6. Opatrný K. Nežádoucí reakce na dialyzátory s akutním průběhem. Vnitř Lék 2003; 49(2): 134–142.
7. Ebo DG, Bosmans JL, Couttenye MM et al. Haemodialysis-associated anaphylactic and anaphylactoid reactions. Allergy 2006; 61(2): 211–220.
8. Belluci A. Reactions to the hemodialysis membrane. Dostupné z WWW: <<http://www.uptodate.com/contents/reactions-to-the-hemodialysis-membrane>>.

MUDr. Jan Masopust

✉ masopust-jan@seznam.cz
jan.masopust@fnmotol.cz

Metabolická jednotka Interní kliniky 2. LF UK a FN Motol, Praha

www.fnmotol.cz

Doručeno ro redakce 20. 8. 2014

Přijato po recenzi 30. 1. 2015