

Heparinem indukovaná trombocytopenie při léčbě nízkomolekulárními hepariny u dětí. Je čeho se obávat?

O. Zapletal¹, J. Blatný¹, J. Štarha²

¹ Oddělení klinické hematologie FN Brno, Dětská nemocnice, Centrum pro trombózu a hemostázu, primář prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

² Pediatrická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, Dětská nemocnice, přednosta prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.

Souhrn: Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) patří mezi nežádoucí účinky léčby hepariny, které se pravidelně vyskytují u malé části léčených pacientů. V článku jsou shrnuty současné literárně dostupné poznatky o etiologii, epidemiologii, diagnostice, klinickém nálezu a léčbě HIT obecně a dále jsou uvedena některá specifika problematiky HIT v dětském věku. Uvádíme kazuistiku pětíměsíčního chlapce se syndromem krátkého střeva a HIT. V závěru konstatujeme, že HIT je u dětí vzácnou komplikací léčby hepariny, u nízkomolekulárního heparinu (LMWH) je riziko nižší než u nefrakcionovaného heparinu (UFH). Přesto je potřeba HIT zahrnout do diferenciální diagnostiky nově vzniklé trombocytopenie u těchto pacientů. Rovněž je na HIT třeba pomýšlet u nedostatečné léčebné odpovědi (nebo dokonce progresu trombózy) u pacienta léčeného hepariny.

Klíčová slova: heparinem indukovaná trombocytopenie – děti – heparin

Heparin-induced thrombocytopenia in children threatened with low-molecular weight heparins. Is there any reason to misgiving?

Summary: Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is relatively common adverse event of the treatment with heparins. Authors review available published data on etiology, epidemiology, diagnostics, clinical findings and treatment options of HIT in general, but also point out certain specific issues related to HIT in children. We also present a case report of 5-month old infant with primary diagnosis of short bowel syndrome, who developed HIT. We do confirm that HIT is rare complication of heparin treatment in children. Incidence of HIT is smaller when using low molecular weight heparin (LMWH) than unfractionated heparin (UFH). Nevertheless HIT should be always considered within differential diagnosis in the child with thrombocytopenia treated with heparins and/or in case of poor therapeutic response (or even progression) of thrombosis in such a patient.

Key words: heparin-induced thrombocytopenia – children – heparin

Úvod

Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) je protilátkami mediovaný nežádoucí účinek léčby hepariny. Klinicky významný je typ 2, který je spojen s protrombotickým stavem.

Na rozdíl od jiných léky mediovaných hypersenzitivních reakcí, které jsou vzácné, idiosynkrastické a dlouhodobé, je imunitní reakce způsobená heparinem relativně častá, za určitých klinických okolností předvídatelná a většinou krátkodobá [1]. Heparin se váže na destičkový faktor 4 (PF4). Během několika dní (typicky 5–10) následuje produkce imunoglobulinů (Ig) proti komplexu heparin-PF4. Současně vznikají protilátky ve třídách IgM, IgA i IgG [2]. IgG navázané na komplex heparin-PF4 aktivují svým Fc fragmentem Fc receptory trombocytů, což vede ke generaci destičkových mikropartikulí,

kteří mají silnou prokoagulační aktivitu [3]. Proto může být HIT provázena trombotickou příhodou, a to jak tepennou (asi 1/5 případů), tak žilní (4/5 případů). Greinacher et al [4] prokázali klinicky němou tvorbu protilátek proti komplexu heparin-PF4 u 56 % z 435 pacientů, kteří dostávali hepariny (UFH a/nebo LMWH) profylakticky po operaci. Protilátky se začaly tvořit 4.–14. den po operaci, s maximem kolem 10.–12. dne, a dále pak klesaly bez ohledu na to, zda podávání heparinů pokračovalo, či ne. Jen u 2 pacientů tohoto souboru se však vyvinul manifestní HIT.

Diagnostika HIT vychází z klinického a laboratorního nálezu. Typicky klesá počet trombocytů na méně než 1/2 původní hodnoty asi 5–14 dní po zahájení podávání heparinů, při opakované expozici i dříve. Trombocytopenie není většinou těžká, poklesy pod $50 \times 10^9/l$

nejsou běžné. Po vysazení se hladina trombocytů normalizuje během několika dní. Tepenná či žilní příhoda postihuje asi 5 % HIT pacientů [3]. Někdy však může trombóza trombocytopenii předcházet. Na HIT je třeba pomýšlet i při vzniku heparinem indukovaných kožních nekrotů nebo systémové alergické reakce nebo při vzniku trombotické příhody u pacienta léčeného heparinem i bez poklesu počtu trombocytů [5].

Laboratorní vyšetření sledují dynamiku trombocytopenie a dalších parametrů krevního obrazu a vnitřního prostředí. Dále máme k dispozici specifické funkční testy a testy zaměřené k detekci antigenu (komplex heparin-PF4). Mezi funkční testy patří např. SRA (serotonin release assay), HIPA (heparin-induced platelet activation). V současné době jsou připravovány testy založené na vyšetření generace

trombinu [6,7]. Pro detekci antigenu používáme metody EIA a ELISA, včetně stanovení jednotlivých podtříd Ig.

Výskyt HIT je vyšší při podávání nefrakcionovaného heparinu (UFH) než u nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Pacienti po operacích jsou ve větším riziku než interní pacienti. V těhotenství je riziko HIT velmi nízké. Celkově se uvádí výskyt HIT od 1–2% až do 5% u pacientů léčených hepariny. Hirsh [5] rozděluje pacienty léčené hepariny podle rizika HIT na 3 skupiny. Vysoké riziko (> 1%) mají pacienti s profylaxí UFH po operacích. Střední riziko (0,1–1%) je u interních pacientů nebo v porodnictví při profylaxi UFH, po operacích na profylaxi LMWH nebo při proplachování centrálního venózního katétru (CVK) UFH, dále u pacientů kteří mají LMWH po UFH. Nejnížší riziko (< 0,1%) mají pacienti léčení LMWH nebo interní pacienti s poplachy CVK pomocí UFH. U dětí není přesná incidence HIT známa, je zřejmě stejná nebo o něco nižší než u dospělých. Při podezření na HIT by měla být léčba hepariny ukončena! Substituce trombocytů není indikována ani při výraznějším poklesu jejich počtu, a to pro možné zvýšení rizika trombózy. Výjimkou je život ohrožující krvácení. Pokud je dále potřeba antikoagulační léčby, měla by být vedena lékem, který nevykazuje zkříženou reaktivitu s HIT protilátkami. Proto není vhodné nahrazovat UFH LMWH. Pro riziko venózní gangrény není vhodné převedení na antagonisty vitamínu K. Warfarin není doporučeno podávat dříve, než se vrátí počet trombocytů na původní hodnoty [5]. K profylaxi či léčbě trombózy lze při HIT použít některé přímé inhibitory trombinu, dále fondaparinux a danaparoid. V kazuistikách je uváděno i použití dermatan sulfátu. Mezi přímé inhibitory trombinu použitelné u HIT patří argatroban, lepirudin a bivalirudin (jen pro pacienty po perkutánní koronární angioplastice). Fondaparinux jako antitrombin-depenedentní inhibitor F_{Xa} je při HIT s úspěchem používán, jedná

se však o „off-label“ podání. Danaparoid vykazuje u části pacientů zkříženou reaktivitu s hepariny [8], na našem trhu není dostupný. Optimální lék tedy znám není, nejvíce klinických zkušeností je zatím s lepirudinem, argatrobanem a fondaparinuxem.

U dětí není etiologie, klinický průběh ani léčba HIT v zásadě rozdílná od výše uvedeného, jsou však práce, které upozorňují na určité odlišnosti. Obecně je dětská populace mnohem méně vystavena podávání heparinů. Údajů tak není mnoho a většina publikovaných prací vychází z malých souborů kazuistik a shrnutí dat z literatury. V současnosti, kdy jsou LMWH u dětí lékem volby ve většině situací, spadají tito pacienti do skupiny s nízkým či středním rizikem HIT (viz výše) [5]. Spadone uvádí výskyt HIT u 1% novorozenců, kteří dostávali UFH k udržení průchodnosti umbilikálního arteriálního katétru [9]. V tomto souboru bylo 13 pacientů s HIT. Jedenáct (85%) z nich prodělalo aortální trombózu. Medián nástupu HIT byl po 22 dnech expozice UFH. Krvácení autoři nepozorovali. Klenner et al prezentují soubor 12 pacientů s HIT a uvádí jako rizikové skupiny zejména novorozence a děti do čtyř let operované pro srdeční vadu a adolescenty léčené pro trombózu [10]. Zajímavé jsou údaje z registru firmy Organon o 34 dětech ve věku 2 týdnů až 17 let léčených danaparoidem [11]. U 24 z nich byla diagnóza HIT potvrzena. Autoři doporučují změnu antikoagulace na alternativní již při podezření na HIT. Danaparoid uvádějí jako nevhodný pro zajištění operací s kardiopulmonálním bypassem pro riziko krvácení.

Kazuistika

Pro dokreslení problematiky prezentujeme kazuistiku pětíměsíčního chlapce s HIT. Rodinná anamnéza je bez zátěže. Na kontrolním ultrazvukovém vyšetření v 37. týdnu gravidity byla zjištěna dilatace střečních klíček plodu, oligohydroamnion. Sekcí porozen chlapec 2 800 g, 47 cm, APGAR

7-8-9 s vzdušným bříškem. Při revizi dutiny břišní nález volulu. Byla provedena resekce nekrotického úseku tenkého střeva. Ponechaná vitální část tenkého střeva měřila pouze 4 cm. Dále péče jako o syndrom krátkého střeva, kompletní parenterální výživa. Centrální žilní přístup byl realizován CVK s baby-portem. CVK byl zaveden ve 2,5 měsících věku přes pravou podklíčkovou žílu. Při péči o průchodnost systému byly pravidelně používány heparinové zátky, případně kapala infuze 1–2 IU UFH/kg/hod. V pěti měsících věku prodělal chlapec sepsi (z hemokultur *Klebsiella pneumoniae* a *Enterobacter aerogenes*). Zvládnuto kombinovanou antibiotickou terapií (Claforan, Amikin). V té době měl $270 \times 10^9/l$ trombocytů. Při kontrole pak zachycena hodnota $117 \times 10^9/l$ trombocytů a za dva dny již jen $8 \times 10^9/l$ trombocytů. Krvácivé projevy ani anemizace nebyly patrné. Port byl průchodný. Byly prokázány protilátky proti komplexu UFH/PF4 metodou ELISA i agregačně. Podávání heparinu bylo ukončeno. Klinicky ani ultrazvukem nebyla prokázána trombotizace. Alternativní antikoagulaci jsme nepodávali. Trombocyty spontánně vystoupaly, hodnota $150 \times 10^9/l$ byla dosažena již čtvrtý den po ukončení podávání UFH. Za šest týdnů jsme u pacienta zaznamenali další epizodu těžké trombocytopenie (minimum $1 \times 10^9/l$ trombocytů), tentokrát při sepsi. Testy na HIT protilátky byly negativní. Aktuálně má pacient téměř čtyři roky, 12,5 kg, relativně dobrou kvalitu života při domácí kombinované parenterální a enterální výživě, s nadějí na budoucí transplantaci střeva.

Závěr

HIT je u dětí vzácnou, přesto reálnou komplikací podávání heparinů. Klinicky nemá tvorba protilátek proti komplexu heparin/PF4 je zřejmě mnohem častější než manifestní HIT. Používání LMWH riziko HIT snižuje. Stanovení diagnózy HIT může být u dětí obtížné také pro množství jiných dů-

vodů, které mohou současně vést k trombocytopenii. Léčba trombózy při HIT je možná, největší zkušenosti jsou s podáváním danaparoidu, lepirudin a argatrobanu.

Literatura

1. Arepally GM. Nothing typical about HIT. *Blood* 2009; 113: 4825–4826.
2. Warkentin TE, Sheppard JI, Moore JC et al. Studies of the immune response in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2009; 113: 4963–4969.
3. Andrew M, Monagle PT, Brooker L. Thromboembolic complications during infancy and childhood. Toronto: University of Toronto Press 2000, 299–301.
4. Greinacher A, Kohlmann T, Strobel U et al. The temporal profile of the anti-PF4/heparin immune response. *Blood* 2009; 113: 4970–4976.
5. Hirsch J. Guidelines for Antithrombotic Therapy. Hamilton, Canada: BD Decker Inc 2008, 44–51.
6. Warkentin TE. The paradox of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1472–1473.
7. Tardy-Poncet B, Piot M, Chapelle C et al. Thrombin generation and heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1474–1481.
8. Magnani HN, Gallus A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT). A report of 1,478 clinical outcomes of patients treated with danaparoid (Orgaran) from 1985 to mid-2004. *Thromb Haemost* 2006; 95: 967–981.
9. Spadone D, Clark F, James E et al. Heparin-induced thrombocytopenia in the newborn. *J Vasc Surg* 1992; 15: 306–311.
10. Klenner AF, Lubenow N, Raschke R et al. Heparin-induced thrombocytopenia in children: 12 new cases and review of the literature. *Thromb Haemost* 2004; 91: 719–724.
11. Bidlingmaier Ch, Magnani HN, Girisch M et al. Safety and efficacy of Danaparoid (Orgaran®) use in children. *Acta Haematologica* 2006; 115: 237–247.

MUDr. Ondřej Zapletal

www.fnbrno.cz

e-mail: ozapletal@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 13. 4. 2010

www.eOnkologie.cz