

Akutní uzávěr abdominální aorty jako manifestace heparinem indukované trombocytopenie

MUDr. Jiří Holý, Ph.D.¹, MUDr. Michal Sýkora², MUDr. Petr Pták³, MUDr. Pavel Havránek¹

¹Interní oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s.

²Oddělení klinické hematologie, Nemocnice České Budějovice, a. s.

³Chirurgické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.

Akutní uzávěr abdominální aorty představuje život ohrožující příhodu, která může navzdory urgentnímu chirurgickému řešení končit fatálně. Heparinem indukovaná trombocytopenie se objevuje u 1–3 % nemocných léčených heparinem i nízkomolekulárním, závažnější je její II. typ (dále HIT). HIT se může kromě trombocytopenie projevit také trombózou v žilním nebo tepenném řečišti. Základem léčby je ukončení léčby heparinem a změna antikoagulační léčby. HIT nezpůsobují antikoagulanty argatroban, bivalirudin a danaparoid, pravděpodobnost vzniku HIT je nízká při terapii fondaparinem. Autoři dokumentují případ 67letého muže přijatého k hospitalizaci na interní oddělení pro ileofemorální flebotrombózu pravé dolní končetiny. Nemocný před 2 lety prodělal resekci rekta pro karcinom, 15 dnů před přijetím prodělal hemihepatektomii pro metastázu karcinomu, perioperačně byl nemocnému preventivně podáván enoxaparin. Nemocný byl vzhledem k flebotrombóze léčen ode dne přijetí terapeutickou dávkou nadroparinu. Šestý den hospitalizace se u nemocného rychle rozvinula paraparéza dolních končetin, echografický nálezní svědčil pro akutní uzávěr abdominální aorty a pravděpodobně i pánevních tepen oboustranně, ileofemorální flebotrombóza byla nalezena i v levé dolní končetině. Stav byl urgentně řešen trombektomií Fogartyho katétre z obou femorálních tepen. Vzhledem k trombotickým příhodám a poklesu počtu trombocytů až na $59 \times 10^9/l$ byla vyslovena suspekce na heparinem indukovanou trombocytopenii, nemocný byl proto převeden na fondaparinux. Při této léčbě se hodnota trombocytů v krevním obraze normalizovala. Diagnóza HIT byla potvrzena laboratorním vyšetřením (průkaz specifických protilátek, pozitivita funkčního testu). Tato raritní kazuistika dokládá možnost i akutně život ohrožující trombózy abdominální aorty v důsledku HIT.

Klíčová slova: akutní uzávěr abdominální aorty, heparinem indukovaná trombocytopenie, ileofemorální flebotrombóza, fondaparinux.

Acute abdominal aortic occlusion as a manifestation of heparin-induced thrombocytopenia

Acute occlusion of the abdominal aorta is a life-threatening event with possible fatal outcomes in spite of urgent surgical management. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) occurs in 1 to 3% of patients treated with heparin including low-molecular-weight heparin. Rare type II HIT is also manifested by ischemia due to peripheral arterial thrombosis. The mainstay of therapy is termination of heparin treatment and change of anticoagulant medication. Fondaparinux or hirudin-type anticoagulants do not cause HIT. The authors present a case history of a 67-year-old male patient admitted to hospitalization at the department of internal medicine because of right ileofemoral phlebothrombosis. The patient underwent rectal resection due to carcinoma two years ago and hemihepatectomy because of metastasis 15 days before admission to the department of internal medicine. He received enoxaparin sodium preventatively in the pre-surgical management. The patient was treated with a curative dose of nadroparin calcium. On the 6th day of hospitalization, the patient suffered from a rapidly developing paraparesis of the lower extremities; echography showed an acute occlusion of the abdominal aorta and probably of iliac arteries on both sides, too. Ileo-femoral phlebothrombosis was found in the left lower extremity. The condition was urgently managed by Fogarty catheter thrombectomy from both femoral arteries. Given the thrombocytopenia of $85 \times 10^9/l$ and thrombotic episodes in spite of treatment with low-molecular-weight heparin, the diagnosis of HIT was suspected and the patient was switched to fondaparinux. The value of thrombocytes became normal during this treatment. The diagnosis of type II HIT was confirmed by laboratory examination. This rare case report documents the possibility of comorbidity of an acutely life-threatening thrombosis of the abdominal aorta as a consequence of type II HIT.

Key words: acute abdominal aortic occlusion, heparin-induced thrombocytopenia, ileofemoral phlebothrombosis, fondaparinux.

Interní Med. 2013; 15(6): 254–256

Úvod

Akutní uzávěr abdominální aorty patří k vzácným cévním příhodám, které vyžadují neodkladné chirurgické či angioinvasivní řešení. I přes takovéto řešení jde o příhodu potenciálně fatální. Mortalita této příhody se pohybuje mezi 20–50 %, morbidita je až 75 % (1, 2, 3). Uzávěr způsobuje nejčastěji sedlovitý embolus

či trombus nasedající na stěnu aorty zpravidla postiženou aterosklerózou (4). Heparinem indukovaná trombocytopenie představuje vzácný nežádoucí účinek léčby heparinem, který se objevuje u 1–3 % nemocných léčených heparinem (5). Tato trombocytopenie je způsobena především nefrakcionovaným heparinem, méně často však i nízkomolekulárním heparinem, a lze

odlišit její I. a II. typ (5, 6, 7). I. typ je způsoben nespecifickým efektem léčby heparinem, nemá imunitní etiopatogenezi a nevyžaduje přerušování léčby. II. typ je charakterizován typickou dobou latence po začátku léčby heparinem, tíží trombocytopenie, flebotrombózou či periferními arteriálními trombotickými uzávěry, popř. syndromem diseminované mikrotrombotizace,

dále pak laboratorními nálezy (5, 6, 7). Příčinou vzniku heparinem indukované trombocytopenie II. typu (tento typ bude dále v textu označován zkratkou HIT) jsou IgG protilátky proti komplexu destičkový faktor 4 – heparin (dále anti-PF4/H IgG protilátky) (6, 7). Léčba HIT spočívá v okamžitém ukončení léčby heparinem a ve změně antikoagulační medikace. Stejně jako akutní uzávěr abdominální aorty, tak i HIT představuje potenciálně fatální diagnózu s 20% mortalitou (6).

Popis případu

67letý muž byl přijat k hospitalizaci na interní oddělení pro otok pravé dolní končetiny, ve které byla echograficky verifikována ileofemorální flebotrombóza. Nemocný prodělal 2 roky před přijetím k hospitalizaci po předchozí neoadjuvantní aktinoterapii resekci rekta pro tubulární adenokarcinom. 15 dnů před přijetím prodělal nemocný hemihepatektomii pro metastázu koloarektálního karcinomu, perioperačně byl nemocnému podáván přibližně po dobu 1 týdne v rámci prevence tromboembolie enoxaparin (Clexane) v dávce 4000 anti-Xa IU/den. Během této hospitalizace byl krevní obraz kontrolován opakovaně, nejnižší hodnota trombocytů byla $124 \times 10^9/l$. Po naplánování adjuvantní chemoterapie byl nemocný v dobrém stavu propuštěn domů. Kromě výše uvedené léčby byl nemocný mnoho let léčen pro hypertenzi. Na interní oddělení byl nemocný přijat den po propuštění z chirurgického oddělení. Ode dne přijetí na interní oddělení byl nemocný léčen nadroparinem (Fraxiparine) v dávce 15 200 anti-Xa IU/den. Počet trombocytů během hospitalizace na interním oddělení shrnuje tabulka 1. Šestý den hospitalizace se u nemocného objevuje bolest a lividní zbarvení obou dolních končetin, rychle se rozvíjí jejich paraparéza. Akutně provedené echografické vyšetření prokazuje akutní uzávěr abdominální aorty, zřejmě trombotický, ovšem bez aterosklerotického poškození aorty, tento uzávěr přestupoval zřejmě i do pánevních tepen, dále je kromě již známé ileofemorální flebotrombózy vpravo zjištěna ileofemorální flebotrombóza i vlevo. Tentýž den chirurg u nemocného provádí oboustrannou transfemorální trombektomii Fogartyho katétrem, která

vede k obnovení průchodnosti abdominální aorty. Vzhledem ke vzniku arteriální i venózní trombózy i přes léčebnou dávku nízkomolekulárního heparinu a vzhledem k aktuálnímu poklesu počtu trombocytů v krevním obrazu na $85 \times 10^9/l$ byla vyslovena suspekce na HIT. Léčba nadroparinem byla tedy u nemocného ukončena a nasazen byl fondaparinux v dávce 2,5 mg denně subkutánně (Arixtra). Ještě 7. den hospitalizace již při léčbě fondaparinem hodnota trombocytů dále klesá, a to na $62 \times 10^9/l$, 10. den hospitalizace je však při léčbě fondaparinem hodnota trombocytů $204 \times 10^9/l$, tedy v mezích normy (tabulka 1). Sérum nemocného bylo vyšetřeno na Oddělení imunohematologie Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze (ÚHKT), u nemocného byly nalezeny specifické protilátky („Genetic Testing Institute’s – platelet factor 4 IgG – enzyme linked immunosorbent assay“, GTI-PF4-ELISA) i pozitivní funkční test („serotonin release assay – high-performance liquid chromatography“, SRA-HPLC). Funkční test SRA-HPLC byl pozitivní jak s heparinem, tak s nadroparinem. Osmý den hospitalizace nemocný začal rehabilitovat chůzi, operační rány po arteriotomiích se hojily primárně („sanatio per primam intentionem“). Po přibližně 2týdenní hospitalizaci byl nemocný propuštěn do domácí péče, fondaparinux si aplikoval dále ambulantně. Dále byl nemocný převeden na perorální antikoagulační léčbu warfarinem. Hodnota trombocytů byla kontrolována před nasazením warfarinu a dále 13. den jeho podávání, kdy již byla dosažena terapeutická hodnota INR, obě hodnoty byly v mezích normy ($204 \times 10^9/l$, resp. $357 \times 10^9/l$). Téměř 2 roky po výše uvedené cévní příhodě se nemocný dostavil do cévní poradny, žádné následky po uzávěru abdominální aorty či po flebotrombózách dolních končetin nalezeny nebyly.

Diskuze

Akutní uzávěr abdominální aorty patří k vzácným, ale potenciálně fatálním příhodám, a to i přes chirurgické či angioinvasivní řešení. Mortalita této příhody se pohybuje mezi 20–50%, morbidita je až 75% a zahrnuje kardiální komplikace, nutnost amputace končetin, renální selhání, mezenterální ischemii,

krvácení či rekurenci tromboembolie (1, 2, 3). Špatnou prognózu mají nemocní zejména s poruchou funkce levé komory, s trombotickým poškozením arterií viscerálních či pod tříselným vazem a nemocní v hyperkoagulačním stavu (1). Uzávěr způsobuje nejčastěji sedlovitý embolus či trombus nasedající na stěnu aorty zpravidla poškozenou aterosklerózou (4). Embolus vzniká v 80–90% v levostranných srdečních oddílech, nejčastěji po nedávno proběhlém infarktu myokardu či u nemocných s anamnézou fibrilace síní a v aortoiliacké oblasti uvízne v 18% (5). Trombóza je příčinou akutního uzávěru abdominální aorty přibližně z jedné třetiny (4). V případě nemocného zmiňovaného výše šlo dle echografického nálezu o uzávěr trombem, který však nenasedl na ateroskleroticky změněnou stěnu aorty, jak je tomu obvykle (5). Paraparéza dolních končetin signalizuje ohrožení viability končetin a tudíž také indikaci k emergentnímu chirurgickému či endovaskulárnímu řešení (5). HIT představuje vzácný nežádoucí účinek léčby heparinem, který je způsoben především nefrakcionovaným heparinem, méně často však i nízkomolekulárním heparinem (6, 7). HIT představuje hyperkoagulační stav, který zhoršuje prognózu a má 20% mortalitu (1, 6). Příčinou jeho vzniku jsou anti-PF4/H IgG protilátky. Ne všechny tyto protilátky však vedou k aktivaci destiček. Výstižným vyjádřením tohoto faktu je „model mořského ledovce“: tak jako pouze jedna desetina ledovce vyčnívá nad hladinu, tak je pouze 10% anti-PF4/H IgG protilátek nalezených u konkrétního pacienta schopno aktivovat destičky (7). Pro prognózu nemocného z naší kazuistiky byla v první fázi rozhodující jednak včasná diagnostika zejména pomocí echografického vyšetření, jednak emergentní chirurgický výkon. V další fázi léčby byla pro jeho prognózu kruciólní diagnostika HIT. Pro tuto diagnózu jsou charakteristické 3 znaky: počet trombocytů klesá až za 5–14 dnů od začátku léčby heparinem, tento pokles bývá mírný, jen vzácně pod $15 \times 10^9/l$, dále do této triády patří žilní či arteriální trombóza velkých cév. Pokud nemocný dostával heparin již dříve, může se HIT rozvinout náhle, během hodin po reexpozici

Tabulka 1. Počet trombocytů a léčba v průběhu hospitalizace

Den hospitalizace	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Počet trombocytů ($10^9/l$)	125	-	59	-	-	83	-	62	97	126	204
Léčba (0, F, N)	0	N	N	N	N	N	N + F	F	F	F	F

Léčba: 0 – bez léčby, N – nadroparin, F – fondaparinux
Počet trombocytů: referenční meze 150–400 $\times 10^9/l$

Tabulka 2. Skórovací systém založený na „4Ts“ – pre-test pravděpodobnosti HIT

Počet bodů	2	1	0
„Thrombocytopenie“ – trombocytopenie	maximální pokles o 20–100 × 10 ⁹ /l či > 50 % původní hodnoty trombocytů	maximální pokles o 10–19 × 10 ⁹ /l či na 30–50 % původní hodnoty trombocytů	maximální pokles < 10 × 10 ⁹ /l či < 30 % původní hodnoty trombocytů
„Timing“ – načasování začátku poklesu trombocytů	5.–10. den či ≤ 1. den v případě nedávné expozice heparinu	> 10. den či nejasné načasování (ale může odpovídat HIT)	≤ 1. den (žádná nedávná expozice heparinu)
„Thrombosis“ – trombóza či jiné následky	prokázaná trombóza, kožní nekróza či akutní systémová reakce po intravenózní aplikaci bolusu heparinu	progredující, rekurentní či klinicky němá trombóza; erytematózní kožní léze	žádné
„Other cause“ – jiná příčina poklesu trombocytů	žádná zjevná	možná	jistá
Pozn.: V případě nových informací je třeba skóre stanovovat opět a opakovaně (zpracováno podle: 9)			

(6, 7). U nemocného v naší kazuistice došlo k poklesu trombocytů na 59 × 10⁹/l (tedy pod 50 % hodnoty před léčbou nadroparinem) již 2. den léčby (tabulka 1). Takto rychlý pokles si autoři vysvětlují právě předchozí léčbou enoxaparinem, který pravděpodobně navodil vznik specifických protilátek a následně časnou manifestaci HIT. Je též pravděpodobné, že projevem HIT byla již i pravostranná ileofemorální flebotrombóza. Etiologie mírné trombocytopenie 125 × 10⁹/l ještě před léčbou pravostranné ileofemorální flebotrombózy (tabulka 1) je nejasná (referenční meze hodnoty trombocytů jsou 150–400 × 10⁹/l) (8). Další charakteristiky uvedené výše nemocný splňoval. Skórovací systém „4Ts“ (tabulka 2) se zaměřuje zejména na počet trombocytů, čas začátku příznaků a výskyt tromboembolických komplikací. Počet 0–3 bodů v tomto skórovacím systému znamená nízkou pravděpodobnost HIT a možnost pokračovat v podávání heparinu (event. nízkomolekulárního heparinu), zisk 4–5 bodů znamená nevýrazné riziko, kdy se ošetřující lékař může ohledně léčby heparinem rozhodnout sám a počet 6–8 představuje vysoké riziko HIT s nutností ukončení léčby heparinem a nasazení antiokoagulační léčby alternativní (9). Po určení počtu bodů v tomto skórovacím systému následuje laboratorní vyšetření specifických protilátek a pátrání po trombóze (9). V tomto systému získal nemocný z této kazuistiky 6 bodů. Při vysoké pravděpodobnosti HIT je nutno podávání heparinu i jeho nízkomolekulárních forem ukončit, nesmí se zapomenout ani na heparin užívaný k proplachu cévních vstupů (6, 7). Místo heparinu jsou doporučována antikoagulantia hirudinového typu – lepirudin, argatroban či bivalirudin, které patří k přímým inhibitorům trombinu, dále bývá užíván fondaparinux či danaparoid, které inhibují aktivovaný faktor X (6, 7, 9). Vzhledem k aktuální nedostupnosti jiných přípravků byl

zvolen fondaparinux, u kterého je vznik HIT málo pravděpodobný, i když se jedná o indikaci „off-label“ (7, 9). Dávka fondaparinu však byla zvolena chybně, standardní terapeutickou dávkou je 7,5 mg denně. Dávka fondaparinu nižší je oddůvodněná u nemocných s tělesnou hmotností pod 50 kg, opatrnost vyžaduje též léčba nemocných se středně závažnou renální insuficiencí (10). Nemocný z uvedené kazuistiky vážil 75 kg a hodnotu sérového kreatininu měl při přijetí 79 μmol/l. Nezbytným „kaménkem do mozaiky“ v diagnostice HIT je průkaz specifických anti-PF4/H IgG protilátek (6, 7, 9, 11). K průkazu těchto protilátek byl použit test ELISA. Tento test má vysokou senzitivitu, ale relativně nízkou specifitu. Jako další byl použit test uvolňování serotoninu, „serotonin release assay“ (SRA). Jde o jeden z funkčních testů, který je založen na skutečnosti, že protilátky proti PF4 způsobují aktivaci destiček, ze kterých se uvolňuje serotonin. Tento test má vysokou specifitu, senzitivitu pak 69–90 % (6). Obě laboratorní vyšetření byla provedena na Oddělení imunohematologie ÚHKT Praha. Diagnóza HIT spolu s akutním uzávěrem aorty je ve světovém písemnictví popsána zcela výjimečně, přežití těchto komorbidit je raritní (12, 13, 14).

Závěr

Kazuistika dokumentuje vznik HIT představující potenciálně fatální komplikaci léčby heparinem. Tato se klinicky manifestovala jak flebotrombózou, tak akutním uzávěrem abdominální aorty, který též představuje život ohrožující akutní cévní příhodu. I přes tak vysoké morbiditní i mortalitní riziko a přes nízkou dávku „off-label“ přípravku nemocný HIT i akutní uzávěr abdominální aorty přežil, což lze přičíst zejména včasné diagnostice a operačnímu výkonu. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu HIT specifický pro Českou republiku v současnosti však dostupný

není. Problémem je též špatná dostupnost alternativních antikoagulačních přípravků. Komorbidita HIT s akutním uzávěrem abdominální aorty je popsána zcela výjimečně a její přežití je raritou.

Literatura

1. Babu SC, Shah PM, Nitahara J. Acute aortic occlusion – factors that influence outcome. *J Vasc Surg* 1995; 21: 567–572.
2. Surowiec SM, Isiklar H, Sreeram S, et al. Acute occlusion of the abdominal aorta. *Am J Surg* 1998; 176: 193–197.
3. Dossa CD, Shepard AD, Reddy DJ, et al. Acute aortic occlusion. A 40 – year experience. *Arch Surg* 1994; 129: 603–607.
4. Matsuoka Y, Hashizume M. Cardiopulmonary arrest caused by acute abdominal aortic thrombosis: a case report. *BMJ Case Rep* 2009; 2009: bcr09.2008.0947.
5. Česka R, Dítě P, Štulc T, et al. Interna. 1st ed. Triton, Praha 2010: 855.
6. Sancar E. Heparin-induced thrombocytopenia. Dostupné na <http://emedicine.medscape.com/article/1357846-overview>.
7. Warkentin TE. How I diagnose and manage HIT. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 143–149.
8. Vonke I. Seznam laboratorních hematologických vyšetření. Dostupné na <http://www.nemcb.cz/files/hematologie-laboratorni-prirucka-2014.pdf>.
9. Warkentin TE, Aird WC, Rand JH. Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003; 2003: 497–519.
10. Souhrn údajů o přípravku Arixtra 7,5 mg/0,6 ml. Dostupné na www.aislp.cz.
11. Baroletti SA, Goldhaber SZ. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Circulation* 2006; 114: e355–e356.
12. Tomescot A, Ilie I. Acute Aortic Occlusion by Massive Piling-Up of Large Unstable Thoraco-Abdominal Thrombi Attributable to Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Circulation* 2012; 126: 378–379.
13. Meagher AP, Lord RS, Graham AR, Hill DA. Acute aortic occlusion presenting with lower limb paralysis. *J Cardiovasc Surg* 1991; 32: 643–647.
14. Prull A, Nechwatal R, Mäurer W. Fulminant venous and arterial thromboses under heparin therapy. *Dtsch Med Wochenschr* 1990; 115: 456–459.

Převzato z *Klin Farmakol Farm* 2014; 28(3): 124–126

MUDr. Jiří Holý, Ph.D.

Interní oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s.
B. Němcové 54, 370 01 České Budějovice
holy@nemcb.cz