

Úvod

Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) je klinicko-patologický syndrom charakterizovaný trombocytopenií a trombotickými komplikacemi. Patofyziologicky se rozlišuje tzv. HIT-1, též zvané jako heparinem asociovaná trombocytopenie (HAT), kdy dochází k přechodnému poklesu počtu trombocytů v důsledku přímého účinku heparinu, a to zpravidla již v prvních 2 dnech léčby (tedy neimunitním mechanismem), přičemž minimální počet trombocytů zpravidla neklesá pod $80,0 \times 10^9/l$ a léčbu heparinem není třeba přerušit. Oproti tomu je HIT-2 imunitním onemocněním, kdy dochází ke vzniku specifických protilátek IgG, nejčastěji proti komplexu destičkového faktoru 4 (platelet factor 4, PF-4) uvolňovaného z a granulí trombocytů a heparinu u pacientů léčených buď nefrakcionovaným, nebo nízkomolekulárním heparinem (Obr. 1); méně často se jedná o nežádoucí účinek jiných léčiv či dokonce o spontánní onemocnění bez zjištěného spouštěcího faktoru (1–3). V dalším textu je pojednáváno již pouze o problematice HIT-2. Mezi rizikové faktory rozvoje HIT patří mj. obezita a velký chirurgický (především ortopedický) zákrok (4, 5). Incidence HIT se odhaduje mezi 0,1–7,0 %/rok a je závislá na době léčby heparinem, na typu použitého heparinu (vyšší riziko při použití nefrakcionovaného heparinu) i na charakteristikách pacientů. U třetiny až poloviny pacientů s HIT se rozvíjí trombotické komplikace kdekoli v cévním řečišti (nejčastěji se jedná o žilní trombózy s možným postižením i mozkových splavů, může však jít i o rozsáhlou mikrovaskulární trombotizaci anebo méně často o akutní tepenné trombotické uzávěry) – přibližně 1/3 nemocných na komplikace HIT umírá, u 1/5 je během léčby HIT třeba amputovat končetinu pro nezvratnou poruchu cirkulace (3). K vyjádření klinického podezření na HIT se používá tzv. 4 T-skóre, jež se vypočítává dle aktuální hodnoty trombocytů, dle času uplynulého od zahájení terapie heparinem, dle trombotických projevů a vyloučení jiných možných příčin (Tab. 1) (2, 3, 6–8). K laboratorní diagnostice se používají nejdříve screeningové testy založené na sérologickém průkazu cirkulujících protilátek třídy IgG proti komplexu PF-4/heparin metodou ELISA (v časných fázích HIT přesahuje senzitivita i specifita těchto testů 90,0 %, přičemž specifita je vztahována ke klinickému stavu). Je však známo, že cirkulující protilátky proti komplexu PF-4/heparin se u pacientů léčených heparinem vyskytují poměrně pravidelně a ne vždy nutně aktivují trombocyty s následnými devastujícími důsledky. Proto je vždy při pozitivním sérologickém testu nutno doplnit konfirmační vyšetření prokazující zvýšenou aktivitu trombocytů po stimulaci imunokomplexy tvořenými IgG, PF-4 a heparinem. V současnosti je zlatým standardem ke konfirmaci test uvolnění serotoninu (serotonin-release assay – SRA), v němž jsou nejdříve trombocyty zdravého dárce inkubovány s radionuklidem značeným serotoninem, posléze je přidáno sérum pacienta se suspektní HIT a stejná šarže heparinu, kterou byl pacient dosud léčen (v nízké a ve vysoké koncentraci). Nález je pozitivní v případě průkazu uvolnění radionuklidem značeného serotoninu z trombocytů po expozici nízké koncentraci heparinu (senzitivita 90–98 %, specifita ≥ 95 %). Test SRA však není běžně dostupný, a proto se provádí i další funkční testy, mezi něž patří testy agregace trombocytů a průtoková cytometrie (3, 6, 7–12). V níže uvedené kazuistice byly provedeny testy agregace trombocytů v přítomnosti heparinu (konkrétně příslušné šarže nadroparinu, která

byla u pacientky použita v profylaxi tromboembolických komplikací) s průkazem patologicky excesivní agregace trombocytů v přítomnosti jeho nízké koncentrace. Diagnóza HIT byla potvrzena rovněž pomocí průtokové cytometrie prokazující zvýšenou expresi fosfatidylserinu na zevní membráně aktivovaných trombocytů pomocí annexinu.

Samotný průběh HIT lze dle laboratorních nálezů rozdělit do 5 fází:

- **suspektní fáze** je charakterizována poklesem počtu trombocytů a nejednoznačným výsledkem funkčního i sérologického testu;
- **akutní fáze** je charakterizována trombocytopenií a pozitivitou sérologických i funkčních testů;
- **subakutní fáze A** se vyznačuje již normalizací počtu trombocytů a přetrvávající pozitivitou sérologických i funkčních testů;
- **v subakutní fázi B** je již funkční test negativní (navzdory perzistenci protilátek v séru prokazatelných metodou ELISA v sérologickém testu);
- poslední fází je **odeznělá HIT**, kdy již nejsou v séru nemocného více prokazatelné specifické protilátky.

Pokud nedochází k obnově počtu trombocytů během 4 týdnů, hovoříme o **perzistující** HIT. Z klinického hlediska je významné, že riziko trombotických komplikací (tzv. HITT – HIT s trombózou) trvá do doby, než je upraven počet trombocytů k normě (2, 3, 7).

Po vysazení heparinu dochází u více než 90,0 % pacientů k restituci počtu trombocytů během 7 dnů; negativitu funkčních testů je dosaženo v mediánu 50 dnů a cirkulující protilátky proti komplexu PF4-heparin lze v séru pacientů detekovat v mediánu ještě 85 dnů. V budoucnu je však vysoká pravděpodobnost, že po reexpozici heparinu, i třeba jednorázově, dojde k obnovené tvorbě protilátek IgG aktivujících trombocyty

Tab. 1. Výpočet 4T-skóre a jeho interpretace

| | 0 | 1 | 2 |
|--------------------------------------|--|---|---|
| Trombocytopenie | pokles o 30 % vstupní hodnoty anebo pokles pod $10 \times 10^9/l$ | pokles o 30–50 % vstupní hodnoty anebo minimální počet $10–19 \times 10^9/l$ | pokles o více než 50 % vstupní hodnoty anebo minimum nad $20 \times 10^9/l$ |
| čas (Time) | méně než 4 dny (pokud nebyla expozice heparinu v posledních 100 dnech) | méně než 1 den nebo více než 10 dnů při expozici heparinu 31–100 dnů před aktuální expozicí | 5.–10. den nebo 1. den při expozici heparinu v posledních 30 dnech |
| Trombóza | neprokázaná | progresivní/ rekurentní nebo suspektní trombóza a/ nebo kožní erytém | nová trombóza, nová kožní nekróza nebo systémová reakce po bolusovém podání UFH |
| ostatní možná příčina (oTher) | prokázaná | možná | vyloučená |
| Interpretace | 0–3 body | 4–5 | ≥ 6 |
| Riziko HIT | nízké | střední | vysoké |
| Doplnění specifických testů | ne | ano | ano |
| Změna medikace | ne | ano | ano |