

Heparín je schopný aktivovať trombocyty priamo prostredníctvom väzby na integríny. V tomto prípade integríny slúžia ako receptory pre heparín. Najmä integrín β III. Táto interakcia zvyší adhézne vlastnosti trombocytov a zároveň dochádza ku uvoľneniu PF4. PF4 sa viaže na cirkulujúci heparín, ale aj na heparan sulfát, ktorý sa nachádza na endotelových bunkách. Vzniká teda komplex, ktorý spúšťa tvorbu protilátok prevažne typu IgG (9–11).

Protilátky

Dôležité si je hlavne uvedomiť, že ku tvorbe protilátok voči komplexu PF4/heparín dochádza oveľa častejšie ako ku klinickej manifestácii trombocytopenie alebo trombózy. Incidencia tvorby protilátok je pri podávaní UFH 8–17 % (27) a pri LMWH 2–8 % (28).

Voľné IgG protilátky sa špecificky viažu na doštičkový receptor Fc ($Fc\gamma$ IIA). To vedie ku doštičkovej aktivácii.

Mechanizmus trombózy

Hlavným bunkovým cieľom protilátok sú trombocyty, ktoré exprimujú vyššie spomenutý receptor $Fc\gamma$ IIA. Väzba protilátok na $Fc\gamma$ IIA receptor vyvolá aktiváciu trombocytov prostredníctvom intracelulárnej signalizácie cez tyrozínkinázu Syk a uvoľnenie prokoagulačných mikročastíc. Čím viac väzieb protilátok na $Fc\gamma$ IIA receptor existuje, tým je intenzívnejšia aktivácia trombocytov (26).

Protilátky naviazané na endotel sú rovnako schopné interagovať s $Fc\gamma$ IIA receptorom na trombocytoch. Dochádza tak ku agregácii trombocytov priamo na endotelových bunkách (26).

Zjednodušený model HIT je na Obr. 1 (6).

Klinická prezentácia

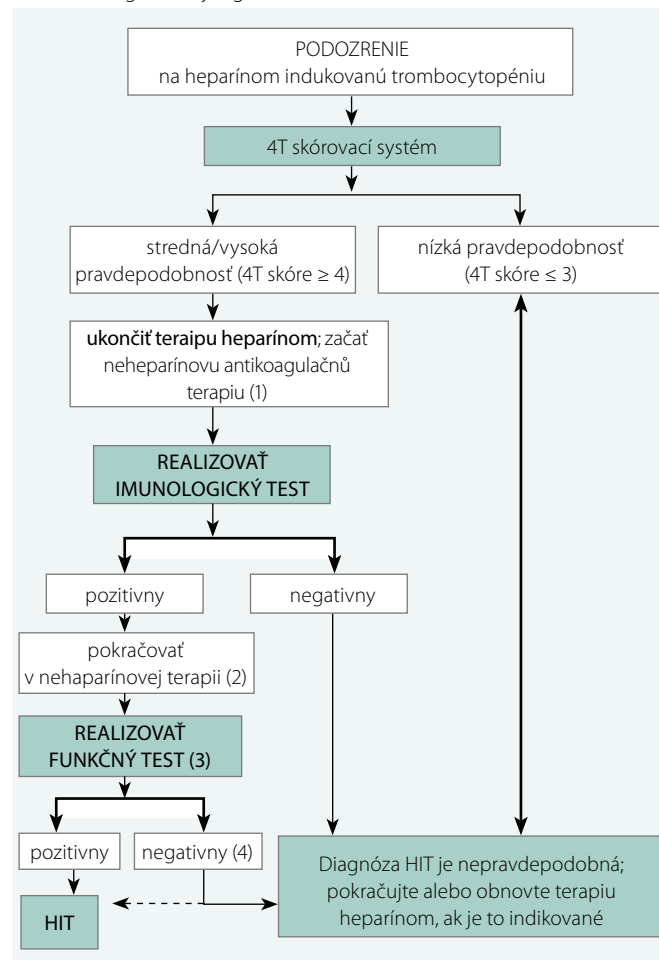
Hlavným klinickým prejavom HIT je trombocytopenia. Po expozícii heparínom počet trombocytov rýchlo klesá, niekedy o 50 a viac percent oproti východiskovej hodnote. Počet trombocytov teda klesne pod $150 \times 10^9/l$; medián počtu trombocytov u pacientov s HIT je $55 \times 10^9/l$ (29). Z hľadiska rýchlosti nástupu trombocytopenie rozlišujeme 3 vzory HIT, a to rýchly, typický a oneskorený. Skoro 60 % pacientov má typický nástup; počet trombocytov klesne do 5–10 dní od expozície heparínom. V 30 % je nástup rýchly, teda okamžite po expozícii heparínom (29, 30). Táto rýchla reakcia je výsledkom už predchádzajúcej expozície heparínom (< 100 dní od posledného podania). Prítomné sú teda už pre-existujúce protilátky (29). Ostatní pacienti vykazujú oneskorený nástup. V priemere sa HIT rozvinie do 9,2 dní. Avšak príznaky HIT sa môžu objaviť aj po 3 týždňoch od prvej expozície heparínom (6, 29).

Osobitnú pozornosť si vyžadujú pacienti, ktorí absolvovali chirurgický zákrok. Títo vykazujú bimodálny profil poklesu trombocytov. Prvý pokles trombocytov sa zvyčajne objaví do 5–6 dní od operácie (6, 29). Druhý zníženie počtu trombocytov je obvyčajne spojené s rozvojom HIT (31–36). Dôležité je si však uvedomiť, že ošetrojúci lekár musí vychádzať z pooperačného počtu trombocytov.

Pre HIT je teda typická trombocytopenia. Je preto paradoxné, že toto ochorenie je zároveň spojené s protrombotickou poruchou (6). Môže to viesť k devastujúcim arteriovým a venóznym trombó-

zam, vrátane pľúcnej embólie, mezenterálnej ischémie, ischémii končatín, akútneho infarktu a náhlej cievnej mozgovej príhody (6, 8, 37). Venózne príhody sú častejšie ako arteriové u pacientov s HIT. Výnimku tvoria pacienti s HIT po cievnych a kardiochirurgických zákrokoch. U týchto pacientov sa arteriové a venózne trombózy vyskytujú s rovnakou frekvenciou (38).

Obr. 2. Diagnostický algoritmus HIT



HIT – heparínom indukovaná trombocytopenia

(1) ak má pacient strednú pravdepodobnosť rozvoja HIT podľa 4T skórovacieho systému, nemá inú indikáciu na antikoagulačnú liečbu a podľa úsudku ošetrojúceho lekára má vysokú pravdepodobnosť krvácajúcich komplikácií – odporúča sa terapia skôr v profylaktických dávkach ako v terapeutických; ak má pacient strednú pravdepodobnosť rozvoja HIT podľa 4T skórovacieho systému a podľa úsudku ošetrojúceho lekára nemá vysoké riziko krvácajúcich komplikácií – odporúča sa podávanie terapeutických dávok neheparínu; v prípade vysokej pravdepodobnosti rozvoja HIT podľa 4T skórovacieho systému – odporúča sa podávanie terapeutických dávok neheparínu.

(2) u všetkých pacientov so strednou/vysokou pravdepodobnosťou rozvoja HIT podľa 4T skórovacieho systému a pozitívnym imunologickým testom, vrátane tých, ktorí dostávajú profylaktickú dávku neheparínu – odporúča sa zahájiť/pokračovať v terapeutickom dávkovaní neheparínu.

(3) v prípade nedostupnosti funkčného testu musí byť rozhodnuté len na základe 4T skórovacieho systému a výsledkov imunologického testu. Funkčný test nie je nevyhnutný u pacientov, u ktorých je vysoká pravdepodobnosť rozvoja HIT podľa 4T skórovacieho systému a tiež pri vysokej pozitívite imunologického testu.

(4) veľká časť pacientov s negatívnym výsledkom funkčného testu nemá HIT. Výsledok je však závislý od typu použitého funkčného testu a od skúsenosti laboratória; falošne negatívne výsledky sú teda možné. Preto sa u niektorých pacientov s negatívnym funkčným testom môže zväziť diagnóza HIT, najmä ak má pacient vysokú pravdepodobnosť HIT podľa 4T skórovacieho systému alebo pri silne pozitívnom imunologickom teste.