

# Kazuistika - hypersenzitivní reakce na nízkomolekulární hepariny

J. Novák

Antikoagulancia patří k nejčastěji užívaným lékům. Patří mezi ně hepariny, heparinoidy, kumariny, přímé inhibitory trombinu. Všechny tyto léky mohou vyvolat reakce hypersenzitivity, které jsou založené na různých patogenetických mechanismech.

## Hepariny

K antikoagulační léčbě nebo profylaxi žilní tromboembolické nemoci (TEN) byl používán řadu desítek let nefractionovaný heparin (unfractionated heparin – UFH). Postupem času se podařilo izolovat nízkomolekulární složku (low molecular weight heparin–LMWH) s převahou inhibice faktoru Xa, jež je v dnešní době majoritně používána k profylaxi, ale i léčbě TEN a má také méně nežádoucích účinků.

Hepariny mohou způsobit I. až IV. typ reakce hypersenzitivity. Nejčastěji jde o reakce buňkami mediované hypersenzitivity (IV. typ imunopatologické reakce), které se klinicky projevují erythematozními plakami a někdy papulomatozními exantémy. Nejnebezpečnější reakcí je však heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT II) – II. typ imunopatologické reakce mediovaná IgG protilátkami. Heparinem indukovaná anafylaxe (I. typ imunopatologické reakce) je vzácná. Také jsou udávány reakce kožních nekrotů typu vaskulitidy (III. typ imunopatologické reakce).

- Buňkami mediovaná reakce hypersenzitivity na heparin. Po senzibilizaci nebo indukčním obdobím alespoň 7–10 dnů, ale často více než za týdny a měsíce, se u pacientů objeví v místě injekce svědivé erythematozní léze. Latentní období u dříve senzibilizovaných osob trvá typicky od jednoho do několika dnů. Mimo erythematozní plak se objeví vezikuly a buly. Svědění kůže může být silné. Zřídka se setkáváme s generalizovaným makulopapulozním, někdy bulozním exantémem, Leyllovým syndromem a flexurálními exantémy.
- Časná hypersenzitivní reakce na hepariny- po subkutánní a nebo po intravenózní aplikaci bývá pozorován palmoplantární pruritus, reprezentující jednu z prvních známek reakcí časného typu hypersenzitivity, další příznaky zahrnují urtikarii, konjunktivitis, rhinitis, bronchiální astma a anafylaxi. Reakce časná hypersenzitivity jsou velmi řídké. Byly prokázány zkřížené reaktivity mezi různými hepariny.
- Eosinofilie- byla pozorována izolovaná reaktivní periferní

hypereosinofilie po subkutánní aplikaci heparinu. Pravděpodobně aktivované CD4, tak jako sekrece IL-3 a IL-5, mohou stimulovat tvorbu a aktivaci eosinofilů.

- Heparinová nekróza a trombocytopenie- nekróza je kožní manifestací těžké formy heparinem indukované trombocytopenie (HIT II), klinicky se podobá nekróze kumarinové. HIT II se vyskytuje asi u 1–4 % pacientů léčených UFH. Nižší riziko představují LMWH. Klinicky je HIT II definovaná jako získaný pokles trombocytů < 100 000 nebo 50% pokles oproti výchozí hodnotě, která se vyskytuje přibližně 5–10 dnů od zahájení léčby heparinem, pokud vyloučíme jinou příčinu. Tromboembolické příhody se objevují u více než 50 % pacientů. Zřídka se mohou vyskytnout sklerodermiformní léze. Tyto mohou být přítomné v místě injekce nebo na vzdálených místech a způsobit trombozu v CNS, ledvinách či jiných orgánech s letálním koncem. Téměř všichni pacienti s HIT II mají v plazmě protilátky proti komplexům tvořeným heparinem a destičkovým faktorem 4 (PF4). PF4 je destičkově specifický chemokin CXC, který je uvolňován ve vysokých koncentracích v místech aktivace destiček. I když byly detekovány všechny hlavní třídy protilátek proti PF4, pacienti s vysokými titry IgG jsou ve větším riziku rozvoje tromboembolických příhod než pacienti s protilátkami ve třídách IgM nebo IgA. U HIT II je nutno všechny hepariny vč. LMWH vysadit. Jsou doporučovány přímé inhibitory trombinu, např. hirudin (lepirudin) nebo heparinoid – danaparoid. Také Fondaparinux je možnou náhradní léčbou

## Hirudiny

Proteiny odvozené od pijavky *Hirudo medicinalis*, který specificky inhibuje trombin a je podáván s.c. nebo i.v. Nemá však účinné antidotum, jak je tomu u heparinu. K dispozici jsou dva rekombinantní hirudiny: desirudin a lepirudin. Oba mají kompletně odlišnou chemickou strukturu oproti heparinu, a proto zde není zkřížená reaktivita.

Prostřednictvím níže uvedeného kazuistického sdělení bych Vás rád seznámil, proč jsou velmi podrobné anamnestické údaje v rozhodování o dalším diagnostickém postupu a stanovení následné diagnózy pro nás kardiálně důležité.

Pacientka odeslána praktickým lékařem (PL) na doporučení chirurga k vyšetření reakcí po aplikaci nízkomolekulárních heparinů (LMWH). I když PL žádal o co nejpodrobnější anamnestické údaje ze stran klinických projevů, jaké preparáty byly aplikovány, časovou souslednost, propouštěcí zprávy včetně operačních protokolů a další, pacientka do ambulance přišla se žádankou o formátu A4, kde byly uvedeny pouze dvě strohé věty.

V roce 2006/2007 byl pacientce aplikován nízkomolekulární heparin (LMWH) pro distorzi kotníku v rámci preven-

ce, název preparátu nebyl znám, tehdy bez alergických projevů. 2012 opět preventivní podání LMWH při distorzi kotníku (Fraxiparine 0,8 ml s.c. 1xdenně), podáno celkem 7 injekcí, za cca 72 hodin (orientační údaj) od vysazení se objevil plastický erytém pŕlměsícovitého vzhledu (velikostně 30x10 cm) v dolní polovině břicha (v místech aplikace), subjektivně pociťovala intenzivní pálení, posléze pálení vystřídalo štípání, zbývající části kůže bez postižení, doprovodné symptomy nebyly nepřítomny. K dezinfekci užívala Betadinový roztok. Výsev vymizel během cca 2 týdnů. Komedikace neprobíhala (ATB-0, NSAID-0), možná lokálně aplikovala Voltaren gel. Navštívila PL, doporučen lokálně Locoid s minimálním efektem. V polovině výsevu podstoupila operační zákrok (totální thyroidektomie, TTE), během pobytu v nemocničním zařízení aplikovány dvě injekce LMWH do levého ramene (pravděpodobně Clexane, v den operace a den poté), za 24 hodin od poslední dávky se objevil v místě aplikace erytém s rezistencí, doprovázeno pruritem, spontánně vymizelo během tří dnů. 2020 při bariatrické operaci aplikována LMWH terapie (Clexane) střídavě do ramen, počet dávek a aplikační interval nebylo možno zjistit, kožní projevy v místě aplikace se začaly objevovat za cca 72 hodin od první aplikace charakteru urtikariálních pomphů až vezikul s hojnou sekrecí (čiré barvy), s následnou tvorbou „medových“ krust, regenerace kožního krytu probíhala minimálně tři týdny. Komedikace nebyla, jiné projevy či symptomy negovala. Dále po dezinfekci operačního pole Ajatinem se objevil výsev pod prsy a pravém boku, podrobnější informace nebyly k dispozici. Aktuálně v plánu minigastrický bypass.

Z anamnestických údajů: očkování bez komplikací, atopický ekzém nepřítomen, v dětství nebyl zvýšený sklon k infektům či zánětům, v dospělosti po operaci štítné žlázy trpěla 2x/rok po dobu pěti let na tonsilitidy. Vs vazomotorická rinitida, na jaře nešlo vyloučit i podíl alergické složky, potíže byly nárazové, krátce trvající, neobtěžující; recidivující thyreotoxikóza v anamnéze, stav po totální thyroidektomii [5/2012], histologicky v obou lalocích nalezen folikulárně uspořádaný papilární karcinom, T1a(m) NOMO, stav po radioterapii jódem [2014]. Z alergické diatézy- Zinnat- v průběhu terapie vs urtikarielní výsev v oblasti horních končetin, časová souslednost, event. jiné klinické projevy nebylo možno zjistit, dále uváděna alergie na Veral tablety (sama pacientka však klinické projevy neznala). Z dalších operací stav po bariatrické operaci (plikace žaludku), stav po kardiochirurgické operaci pro ductus arteriosus Botalli, stav po operaci levého bérce pro frakturu. Jedná se o nekuřačku, pracující jako montážní dělník ve firmě Bosch, bydlící v rodinném domě, chovající psy a kočky, při kontaktu s nimi bez alergických projevů. Gynekologické kontroly pravidelné. Rodinná anamnéza bez specifické zátěže. Chronická medikace levothyroxin 200ug/den pět dní v týdnu, 100ug/den dva dny v týdnu, antikoncepce (Artizia).

Při fyzikálním vyšetření pacientka orientovaná, spolupracující. Eupnoe, bez ikteru. Hlava bez patologického nále-

zu, dutina ústní klidná, šije volná, lokální uzlinová reakce na krku negativní. Dýchání čisté, sklípkové, base suché. AS klidná, pravidelná, dvě ozvy. Břicho měkké, palpačně nebolestivé, peristaltika fyziologická, játra a slezina nezvětšená, aperitoneální. DKK bez otoků, známky žilní insuficience I. stupně. Kůže bez výsevu až na tetuáž v oblasti levé lopatky, kolární jizva po TTE.

V laboratorních testech 10/2022 elektroforeogram séra bez průkazu paraproteinu, normální obraz. Renální a „jaterní“ funkce bez alterace. Hemogram bez modifikace. Hladiny imunoglobulinů v referenčních intervalech, komplement bez konzumpce, cirkulující imunokomplexy nezvýšené, markery atopie a zánětu nízké, bazální hladina tryptázy nezvýšená. Z orgánově specifických a nespecifických autoprotilátek /ANA screening, ENA screening, anti-dsDNA/ byla hraniční pozitivita ANA IgG NIF do titru 1:160, ostatní negativní, jednalo se o nespecifický nález. V buněčné složce normální zastoupení periferních imunocytů (absolutní počty), v relativních počtech zvýšené CD4+ a snížené CD8+ T-lymfocytární subpopulace.

V záznamech nemocničního informačního systému bylo možno dohledat, že v roce 2012 pacientka podstoupila vyšetření v dermatologické ambulanci pro okrouhlá makulozní zarudlá ložiska velikosti dvou dlaní v oblasti hypogastria, na periferii červeníší lem, původně pálící, posléze svědivý. Čtyři dny před erytémem se do těchto míst aplikoval Fraxiparin s.c. pro výron kotníku. Po aplikaci Fragminu do levé paže vznikl erytém o průměru 15 cm urtikarielního vzhledu, trval asi týden (provokační test?).

Laboratorními funkčními testy (nestandardizovaná metoda) zjišťována časná (test aktivace bazofilů) a opožděná (test blastické transformace lymfocytů) přecitlivělost u konkrétních nízkomolekulárních heparinech vše s negativními nálezy. Viz. tabulka č. 1. Daná vyšetření provádíme ve spolupracující laboratoři společnosti Immunia s.r.o pod vedením Ing. Marie Havranové, tímto bych jí chtěl velmi poděkovat za vynikající dosavadní spolupráci a ochotu.

Kožní testy s léky je třeba provádět po úplném odeznění původní reakce, úplné eliminaci příčinného léku z organismu a odeznění vlivu léků použitých k léčbě reakce. Jako optimální odstup se doporučují tři týdny až tři měsíce nebo jeden až šest měsíců od odeznění reakce. Dřívější provedení je zatíženo rizikem falešně negativních výsledků. Delší odstup, v řádu let od proběhlé reakce, je opět provázen poklesem citlivosti kožních testů. Před provedením kožních testů je třeba eliminovat vliv léků, které by výsledek testu mohly ovlivnit. Skin prick test (SPT) provádíme nejčastěji na kůži předloktí nebo na kůži zad. Na suchou a odmaštěnou pokožku se nanese kapka testovaného léku ve vhodné koncentraci. Do jejího středu se kolmo přiloží lanceta a středně silným rovnoměrným zatlačením a následným krouživým pohybem se naruší vrchní vrstva kůže. Vzdálenost mezi testovanými látkami má být 2–3 cm, aby nedošlo k překrývání reakcí. Pro každý vpich je

nutno použít novou lancetu. Vždy je třeba testovat i negativní a pozitivní kontrolu k ověření správnosti provedení testu umožňující vyhodnocení výsledků. Výsledek prick testu se odečítá po 15 min., hodnotí se velikost kožní reakce – pupenu, jeho nejdelsí rozměr v milimetrech. Za pozitivní výsledek považujeme pupen  $\geq 3$  mm. Intradermální test se provádí taktéž na volární straně předloktí, méně často na kůži zad. Pro intradermální test lze použít jen preparáty určené k parenterální aplikaci, a to ve vhodném, sterilně připraveném ředění. Místo aplikace předem dezinfikujeme alkoholovým dezinfekčním prostředkem. Testovanou látku aplikujeme inzulinovou stříkačkou v úhlu 15–20 ° od povrchu kůže intradermálně v množství 0,02–0,05 ml. Při správném provedení se vytvoří puchýřek vzhledu špendlíkové hlavičky o velikosti 3 mm. Kritériem positivity časného odečtu za 15–20 min. je zvětšení pupenu o  $\geq 3$  mm. V pozdním odečtu za 24, popř. ještě 48 a 72 hod., hodnotíme jako pozitivní výsledek infiltrovaný, palpovatelný erytém. Semikvantitativní hodnocení (+ erytém; ++ papuly/edém; +++ vezikuly; ++++ vezikuly s mokváním). Výhodou prick testu je jednoduchost, rychlost, nízká cena a vysoká specifita. Pro lékové alergeny má ale nízkou senzitivitu, proto se při negativním výsledku doplňuje testem intradermálním. Ten má vyšší senzitivitu, ale vyžaduje vhodnou formu léku (sterilní parenterální preparát), správnou techniku a znalost vhodné koncentrace pro konkrétní lék. Při vyšších koncentracích působí některé léky iritačně. Mají tendenci vyvolávat lokální podráždění, které není vyvoláno specifickým imunitním mechanismem, ale nemusí být od pozitivního výsledku kožního testu odlišitelné, což může vést k falešně pozitivním výsledkům (nižší specifita).

U pacientky provedeny kožní testy s prokázanou opožděnou přecitlivělostí na Clexane, Fraxiparine, Zibor a He-

parin v koncentracích intradermálních testů (1:100 a 1:10). Jako potenciálně bezpečný lék se nabízí Arixtra. Viz. tabulka č. 2

Po podepsání informovaného souhlasu (Provedení provokačního testu s lékem), zhodnocení klinického stavu a zavedení periferní kanyly, zahájeno testování:

1. v 8:00 hod. aplikováno s.c. 0,1 ml Arixtra, reakce-0
2. v 8:30 hod. aplikováno s.c. 0,2 ml Arixtra, kumulativní dávka 0,3 ml, reakce-0
3. v 9:00 hod. aplikováno s.c. 0,2 ml Arixtra, kumulativní dávka 0,5 ml, reakce-0; observace 60 minut.

Během testování a následné observaci (60 minut) po poslední dávce bez subjektivních či objektivních známek alergických projevů, normotenze (120/90..120/90..120/90mmHg, TF 67..70..70/min). Fyzikální nálezy bez změny v komparaci se vstupním vyšetřením, kůže klidná, bez výsevu, ani v místě aplikace, otoky v dutině ústní-0, tj. bez projevů alergické reakce.

Na domů při objevení se případné pozdní IgE-mediované reakce (vysvětleny klinické projevy) vybavena SOS balíčkem (tj. Medrol 16 mg 2 tbl. + Flonidan 2 tbl.) a volá RLP, poučena, dotazy zodpovězeny.

V domácím prostředí probíhala monitorace pozdní reakce po aplikaci Arixtry (24-48-72-96 hod.) s negativním nálezem.

Výše uvedenými vyšetřeními u pacientky prokazujeme pozdní hypersenzitivní reakci non-IgE mediovanou (přes T-lymfocyty) na LMWH ([enoxaparin (Clexane), nadroparin (Fraxiparine), bemiparin (Zibor) a dalteparin (Fragmin)]) se zvýšeným rizikem časné IgE reakce!! V kožních testech

**Tab. č. 1.** Test aktivace basofilů (BASO)- pozitivní > 10 % aktivovaných basofilů  
Test blastické transformace lymfocytů (LTT)- pozitivní > 3 % aktivovaných lymfocytů

BASO Lék/ředění	Negativní kontrola 2,2 % Pozitivní kontrola 16,5 %	LTT Lék/ředění	Negativní kontrola 0,5 % Pozitivní kontrola (tetanus) 9 %
Clexane 0x	1,7 %	Clexane 50x	0,5 %
Clexane 5x	0,3 %	Clexane 100x	0,7 %
Clexane 10x	1,4 %	Clexane 500x	0,8 %
Fraxiparine 0x	0,8 %	Fraxiparine 50x	0,5 %
Fraxiparine 5x	1,7 %	Fraxiparine 100x	0,7 %
Fraxiparine 10x	1 %	Fraxiparine 500x	0,5 %
Arixtra 0x	1,2 %	Arixtra 50x	0,5 %
Arixtra 5x	2,1 %	Arixtra 100x	0,5 %
Arixtra 10x	1 %	Arixtra 500x	0,5 %

**Tab. č. 2.** SPT (skin prick testy), pozitivní kontrola= 7 mm (indurace)/15 mm (erytém), negativní kontrola=0  
Odečet za 20 minut: Clexane=0, Fraxiparine=0, Zibor=0, Arixtra=0, Heparin (5000IU)=0

Odečty za:	20 minut	24 hod.	48 hod.	72 hod.	96 hod.
<b>IDT- intradermální test (1:100)</b>					
Clexane	0	0	0	++	+++
Fraxiparine	0	0	0	++	++
Zibor	0	0	0	+	++
Arixtra	0	0	0	0	0
Heparin (50 IU)	0	0	0	++	+++
<b>IDT- intradermální test (1:10)</b>					
Clexane	0	0	0	++	++++
Fraxiparine	0	0	0	+++	++++
Zibor	0	0	0	+	++
Arixtra	0	0	0	0	0
Heparin (500IU)	0	0	0	++	+++

(KT) dále prokázána opožděná přecitlivělost i na nefrakcionovaný heparin! Vs iritační dermatitida po kontaktu s Ajatinem.

U pacientky je přísný zákaz podání enoxaparínu (Clexane), nadroparínu (Fraxiparine), bemiparínu (Zibor) a dalteparínu (Fragmin)!! Ověřena krátkodobá i dlouhodobá tolerance kumulativní léčebné dávky Arixtry (0,5 ml, tj. 2,5 mg), což vylučuje závažnou časnou i pozdní formu alergie na tento preparát, tj. preparát (Arixtra) lze bezpečně použít! V budoucnu vhodné provedení reevaluace (KT) s nefrakcionovaným heparinem.

Závěrem bych rád shrnul, že diagnostika lékové alergie je náročná a nástroje, které máme k dispozici, se na první

pohled mohou zdát nedokonalé, rizikové a málo efektivní. Avšak rozdíl mezi diagnózou přibližnou, stanovenou na základě povrchně získaných anamnestických údajů, a jistou diagnózou, potvrzenou komplexním alergologickým vyšetřením, je pro pacienta zcela zásadní. Teprve jistá diagnóza umožňuje správný a bezpečný další postup, ať již v podobě eliminace příčinných léků, doporučení bezpečné náhradní léčby, volby premedikace, nebo nutnosti desenzitizace v případě nenahraditelné léčby. Základem vyšetřovacího postupu je detailní anamnéza reakce včetně chronologie průběhu, podávaných léčiv i všech dalších zúčastněných vlivů. Dalšími pomocníky jsou in vitro testy, kožní testy a provokační testy.