

Poslední halotanová hepatitida v České republice?

Ročeň Milan¹, Krak Martin¹, Fraňková Soňa², Kieslichová Eva¹, Trunečka Pavel³

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče IKEM

²Klinika hepatogastroenterologie IKEM

³Transplantcentrum IKEM

Souhrn

Popisujeme případ 49leté pacientky s akutním selháním jater způsobeným akutní halotanovou hepatitidou. Selhání jater bylo natolik závažné, že pacientka byla indikována k transplantaci jater. Provedení úspěšné transplantace jater bylo umožněno i podpůrnou terapií na podkladě frakcionované plazmatické separace a adsorpce (FPSA) na přístroji Prometheus®.

Klíčová slova: halotanová hepatitida – transplantace jater – Prometheus

Abstract

Last case of halothan hepatitis in the Czech Republic? Case report

We describe a case of a 49 years old female patient with acute liver failure caused by halothan induced hepatitis. The liver failure was so severe that she was indicated for liver transplantation. The successful outcome of liver transplantation was facilitated also by supportive treatment with fractionated plasma separation and adsorption (FPSA) on Prometheus® device.

Key words: halothan hepatitis – liver transplantation – Prometheus

Anest. intenziv. Med., 19, 2008, č. 4, s. 187–189

Úvod

Přestože se spektrum používaných inhalačních anestetik v průběhu času mění a k dispozici jsou modernější anestetika s výhodnějšími vlastnostmi, byl halotan na některých pracovištích donedávna používán (na trhu je stále), hlavně pro svoji nízkou cenu. Halotanová hepatitida může být život ohrožující komplikací při celkové anestezii s použitím halotanu. Halotan způsobuje dva typy hepatotoxicity. Lehčí formu charakterizuje malý vzestup sérových aminotransferáz, vyvíjí se u 20 % pacientů a je připisována cytotoxickému vlivu metabolitů halotanu. Závažná forma je daleko vzácnější (1/10 000–100 000 pacientů), ale může vést k masivní nekróze jater a smrti (50–75 %). Vznik halotanové hepatitidy je popisován na základě imunitní odpovědi na halotanem modifikované (trifluoroacetylované) jaterní bílkoviny [1, 2, 3]. Kauzální terapií akutního selhání jater je ortotopická transplantace jater při podmínce splnění kritérií zařazení na čekací listinu. Kritéria zařazení na čekací listinu jsou obsažena ve skórovacích schématech King's College Criteria [4]

nebo Clichy (pro pacienty s virovou hepatitidou B). Klíčovým předpokladem úspěšné transplantace je udržení pacienta v transplantabilním stavu do doby transplantace.

Pro prodloužení tohoto terapeutického okna je na našem pracovišti používána metoda frakcionované plazmatické separace a adsorpce (FPSA) na přístroji Prometheus® (Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg, Německo). Tato metoda umožňuje nejen efektivní odstranění látek rozpuštěných ve vodě hemodialýzou (urea, kreatinin, amoniak), ale i látek vázaných na bílkoviny krevní plazmy (albumin), jako je např. bilirubin [5]. Přístroj se skládá z dialyzačního přístroje (FMC 4008H) rozšířeného o modul pro frakcionovanou plazmatickou separaci s albuminovým filtrem a dvěma adsorbéry. Skládá se z Albu flow filtru s polysulfonovou membránou, která propouští molekuly do 250 kD, neutrálního pryskyřičného adsorbéru Prometh 1 (adsorpce žlučových kyselin, aromatických aminokyselin, fenolických substancí, toxinů) a iontového výměníku Prometh 2 se styren-divinylbenzen kopolymerem s prostorovou sítí 100 µm, kde se vychytávají negativně nabitě ligandy (nekonjugovaný bilirubin).

Kazuistika

49letá pacientka, bez anamnézy interního onemocnění, po operačních výkonech v letech 1982 (cholecystektomie pro litízu), 1983 (UPT), 1987 (konizace čípku) byla v okresní nemocnici připravována k hysterektomii pro myomatózní dělohu. Dne 19. 9. 2007 prodělala vyšetření v celkové anestezii (halotan) s biopsií. Dne 3. 10. 2007 pacientka podstoupila laparoskopickou hysterektomii pro myomatózní dělohu v celkové anestezii s halotanem, operace trvala 210 minut, proběhla bez komplikací, bez dokumentované hypotenze a hypoxie. Pacientka se cítila dobře a 9. 10. 2007 byla propuštěna. Od propuštění pocítovala námahovou i klidovou dušnost, cítila se slabá. Dne 10. 10. 2007 byla přijata na interní oddělení s patologickým laboratorním nálezem PT (protrombinový čas) 19 %, nepřítelne hodnoty D- dimerů, bilirubin 225 $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$, AST 38 $\mu\text{kat} \cdot \text{l}^{-1}$, ALT 22 $\mu\text{kat} \cdot \text{l}^{-1}$, angioCT byla vyloučena plicní embolie. Pro známky akutního jaterního selhání byla přeložena na Klinikou hepatogastroenterologie IKEM k hospitalizaci trvající od 11. 10. do 16. 10. Nebyla prokázána jiná etiologie jaterního selhání (vyloučeny virové hepatitidy, EBV, CMV). S ohledem na splnění King's College Criteria (tab. 1, predikce letální prognózy spontánního průběhu akutního jaterního selhání) byla zařazena na čekací listinu transplantace jater.

Tabulka 1. King's College kritéria

Příčina selhání	Kritérium
Intoxikace paracetamolem	pH < 7,3 nebo PT > 100 s kreatinin > 300 $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ u nemocných s encefalopatií III. a IV. st.
Ostatní příčiny	PT > 100 s nebo 3 z následujících kritérií: a) věk < 10 nebo > 40 let, b) jaterní selhání – při non-A, non-B hepatidě – halotanové hepatidě – idiosynkratické lékové reakci, c) ikterus předcházející o týden jaterní encefalopatii, d) PT > 50 s, e) bilirubin > 300 $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ PT – protrombinový čas

PT: protrombinový čas

Přes konzervativní terapii onemocnění progredovalo a 16. 10. 2007 si stav vyžádal přijetí na Klinikou anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče IKEM. Pacientka byla přijata při vědomí, s encefalopatií 1. stupně, spontánně ventilující s kyslíkem podávaným polomaskou, bez oběhové podpory, oligurická. Dominantním příznakem byl ikterus. Provedení testu clearance indocyaninové zeleně přístrojem LiMON (liver monitor) – PDR 4,8 %/min (Plasma Disappearance Rate – rychlost úbytku), R 15 48,7 % (reziduální množství po

15 minutách) prokázalo významné selhání jater. Po podání Prothromplexu 600 IU byl zaveden centrální žilní a arteriální katétr. Protože Středisko orgánových transplantací nemělo informaci o potencionálním dárci orgánů, byla indikována a provedena terapie FPSA s dobou trvání 6 hodin a antikoagulací citrát/kalcium. Laboratorní hodnoty před terapií a po ní jsou uvedeny v tabulce 2. Po skončení kúry FPSA bylo započato s CVVH, antikoagulace citrát/kalcium až do 17. 10., kdy proběhla ortotopická transplantace jater s klidným průběhem. Výkon trval celkově 6 hodin s manipulačním časem 26 minut a krevní ztrátou 8000 ml. Celkově bylo podáno 6 TU erytrocytární masy, 15 TU mražené plazmy, z autotransfuzního přístroje (Autolog) 750 ml koncentrovaných erytrocytů. Pro velikostní nepochopitelnost štěpu a příjemce zůstala operační rána neuzavřena a pacientka byla ponechána v analgosedaci na umělé plicní ventilaci. Tento stav vyřešila definitivní sutura 19. 10. 2007. Pacientku jsme extubovali 21. 10., CVVH jsme ukončili 22. 10. Postupně došlo k rozvoji funkce jaterního štěpu, v laboratoři po přechodném poklesu jaterních testů nastala jejich elevace a bylo rozhodnuto o biopsii štěpu. Biopsie provedená 25. 10. prokázala poruchu žlučové drenáže, pro kterou následovala ERCP. Při ERCP byla nalezena stenóza biliární anastomózy, která si vyžádala provedení papilotomie a zavedení dvou plastických biliárních stentů. Výkon zkomplikovalo krvácení z papilotomie, které bylo úspěšně ošetřeno endoskopicky opichem adrenalinem. 30. 10. byla pacientka přeložena na Klinikou hepatogastroenterologie IKEM. V dalším průběhu postupně klesaly jaterní testy, přetrvávala mírná renální insuficience. 15. 11. 2007 byla pacientka ve stabilizovaném stavu propuštěna. Dochází na pravidelné kontroly, funkce transplantovaných jater je dobrá a jaterní testy jsou v normě.

Tabulka 2. Efekt terapie FPSA

	Před terapií	Po terapii
Bilirubin celkový ($\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$)	392	268,2
Bilirubin přímý ($\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$)	105,3	57,2
Urea ($\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$)	3,1	1,6
Kreatinin ($\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$)	45	37,5
Amoniak ($\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$)	92,9	73,5

V explantovaných játrech histologie prokázala obrazy akutní hepatitidy se submasivní polylobulární nekrózou parenchymu kompatibilní s toxickou etiologií (halotan).

Diskuse

Výskyt syndromu halotanové hepatitidy je popisován s různou incidencí (1/10 000–100 000), nejrizikovější skupinou jsou ženy středního věku s nadváhou. Riziková je zejména opakovaná expozice. Doba rozvoje příznaků onemocnění (ikterus, febrilie) od expozice se udává mezi 1–16 dnů. V literatuře jednoznačná příčinná souvislost s podáním halotanu není prokázána

(reprodukovatelnost onemocnění v pokusu na zvířeti). Z publikovaných dat se zdá, že se jedná o reakci u nemocného s predispozicí k tomuto onemocnění. Cesta vedoucí k poškození jater byla studována po celou dobu používání halotanu v anestezii s maximem studií v 90. letech 20. století. Byla studována řada mechanismů, jako jsou: snížení průtoku splachnikem během halotanové anestezie, předchozí chronické jaterní onemocnění, infekce, toxémie, nutriční deficit, obezita, ostatní farmaka, vliv thymolu. Poslední výzkumy vysvětlují vznik halotanové hepatitidy takto: Halotan je metabolizován přes cytochrom P 450 (CYP). Za vznik autoimunitní reakce je zodpovědná podjednotka CYP 2E1, halotan metabolizovaný na trifluoroacetylchlorid (TFA) se navazuje na jaterní bílkovinu (TFA-P), proti které vzniká protilátka [2, 3]. Jejím působením dochází k centrilobulární nekróze jater. Podstatné pro stanovení diagnózy halotanové hepatitidy je vyloučení jiných možných příčin selhání jater a histologické vyšetření jaterního parenchymu (jaterní biopsie, explantát jater). V tomto případě patřila nemocná do rizikové skupiny – žena, střední věk, opakovaná expozice halotanem, doba rozvoje příznaků. Nesplnila jen riziko nadváhy. V našem souboru se po celou dobu transplantačního programu nevyskytl obdobný případ pacienta, který by byl zařazen na čekací listinu transplantace jater z důvodu halotanové hepatitidy.

Přístrojovou podporu (FPSA) indikujeme u našich pacientů v případě závažného jaterního selhání, které splňuje podmínky k zařazení na čekací listinu transplantace jater. Přístrojová podpora akutně selhávajících jater není součástí standardních doporučení. V České republice, která není členem Eurotransplantu a je odkázána pouze na dárce z našeho území, nabízí FPSA naději pro pacienty čekající na transplantaci. Pokud se nepodaří transplantace včas, je příčinou smrti pacientů edém mozku nebo multiorgánové selhání. Na základě literárních údajů i našich kazuistik se

transplantabilní období dá významně úspěšně prodloužit [6].

Závěr

V kazuistice popisujeme úspěšnou léčbu akutního selhání jater vzniklého na podkladě vzácné halotanové hepatitidy za použití podpůrné terapie FPSA umožňující následnou transplantaci jater.

Literatura

1. Ray, D. C., Drummond, G. B. Halothane hepatitis. *Br. J. Anaesth.*, 1991, 67, p. 84–89.
2. Kenna, J. G., Knight, T. L., van Pelt, FNAM. Immunity of halothane metabolite-modified proteins in halothane hepatitis. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 1993, 685, p. 646–661.
3. Bourdi, M. et al. Human cytochrome P450 2E1 is a major autoantigen associated with halothane hepatitis. *Chemical Research in Toxicology*, 1996, 7, p. 1159–1166.
4. Rifal, K. et al. Prometheus – new extracorporeal system for treatment of liver failure. *J. Hepatol.*, 2003, 39, p. 984–990.
5. O'Grady, J. G., Alexander, G. J., Hayllar, K. M., Williams, R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*, 1989, 97, p. 439–445.
6. Kieslichová, E. et al. Úspěšná léčba akutního selhání jater pomocí přístrojové podpůrné terapie s následnou transplantací jater. *Prakt. Lék.*, 2006, 86, No. 5, p. 275–277.

Došlo 29. 3. 2008.

Přijato 12. 6. 2008.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Milan Ročeň

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče

Transplantcentrum IKEM

Vídeňská 1958/9

140 21 Praha 4

e-mail: milan.rocen@medicon.cz