

Alergické reakce po implantaci ASD/PFO okluderu

Aneta Dvořáková, Karel Kopřiva, Martin Mates

Kardiologické oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

Autoři prezentují současně dostupné informace týkající se alergických reakcí po katetrizačním uzávěru defektů síňového septa. Popisují patogenezi reakce, možné typy nežádoucích alergických komplikací a jejich management.

Klíčová slova: defekt septa síní, okluder, nitinol, nikl, alergie.

Allergic reactions after ASD/PFO occluder implantation

The authors present currently available information regarding allergic reactions after catheter closure of atrial septal defects. The pathogenesis of the reaction, possible types of undesirable allergic complications and their management are described.

Key words: atrial septal defect, occluder, nitinol, nickel, allergy.

Úvod

Současně používané okludery patentního foramen ovale (PFO) a defektu septa síní typu secundum (ASD) jsou vyrobeny z nitinolu, slitiny s tvarovou pamětí typicky obsahující 55 hmotnostních procent niklu a 45 hmotnostních procent titanu. Nikl je běžně používaným materiálem pro medicínské účely, ale byly popsány jeho alergenní, cytotoxické a karcinogenní účinky. Titan je kovem s vysokým stupněm biokompatibility, který může taktéž způsobovat alergické či toxické poškození tkání. Byly popsány alergické reakce na titan obsažený v krytu kardiostimulátorů.

Patofyziologie

Alergií na nikl, který je nejvíce potentním alergenem mezi kovy, trpí v současnosti až 17 % žen a 3 % mužů (1, 2). Přesný molekulární mechanismus alergické reakce není znám. U kontaktní hypersenzitivity na kovy se jedná o imunopatologickou reakci IV. typu, tzv. buněčnou cytotoxickou reakci. Klinické známky reakce se objevují po 48–72 hodinách od kontaktu s alergenem či haptenem. Při prvním kontaktu s kovem dochází k senzibilizaci organismu

a při dalším kontaktu s alergenem či haptenem k hypersenzitivní reakci. Typickým projevem alergie na nikl je kontaktní dermatitida, dalšími projevy pak febrilie, diskomfort na hrudi, palpitace, migrenózní cefalea a klinicky závažnější dušnost, bronchospasmus, perikardiální výpotek a tamponáda srdeční, Kounisův syndrom. Rozvoj těchto příznaků po úspěšném katetrizačním uzávěru interatriálního shuntu by mohl svědčit pro dosud nediagnostikovanou alergii na nikl. Ačkoliv většina pacientů po implantaci zůstává asymptomatických a alergické komplikace jsou vzácné, klinicky manifestní alergická reakce se může rozvinout v řádu několika dní až několika měsíců (3).

Biokompatibilita okluderů

Výrobci deklarují dobrou biokompatibilitu a nízký alergenní potenciál současně používaných nitinolových produktů. Některé z běžně používaných okluderů mají speciální antikorozivní povrchovou úpravu oxidem titaničitým, která dle výrobců snižuje uvolňování niklu do krevního oběhu a tkání, a snižuje tak riziko manifestní alergické reakce. V několika studiích byly zkoumány sérové hladiny niklu po implantaci

septálních okluderů. První studií, která poukázala zároveň na vývoj sérových koncentrací niklu i titanu po implantaci nitinolového okluderu typu Amplatzer, byla recentně publikovaná práce Elkirana et al. U 38 pediatrických pacientů indikovaných k uzávěru interatriálního shuntu, bez anamnézy senzitivity na nikl, byly měřeny sérové hladiny niklu a titanu před implantací a 24 hodin, 1 měsíc, 3 měsíce, 6 měsíců a 12 měsíců po implantaci. Autoři detekovali signifikantní vzestup hladin niklu v prvních 24 hodinách po výkonu, maximální hladiny byly detekovány tři měsíce po implantaci. Během dalšího sledování se sérové hladiny niklu snížily k původním hodnotám. Hladina sérového titanu nebyla měřitelná u žádného z pacientů (4). Postupné snižování koncentrací niklu v průběhu času je obecně vysvětlováno vytvořením vrstvy oxidu na nitinolovém povrchu.

Exantém

Typickým projevem alergie na kovy je kontaktní dermatitida. Výjimečně se může projevit i po katetrizační okluzi PFO/ASD. Příznaky obvykle nastupují za 2–3 dny po výkonu, exantém vzniká v predilekčních lokalizacích a může se di-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Aneta Dvořáková, aneta.dvorakova@homolka.cz

Kardiologické oddělení Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2020; 19(1): 60–62

fuzně šířit. Současně mohou být přítomny i další projevy alergické reakce jako dušnost, bolest na hrudi. Terapie se obvykle zahajuje antihistaminiky a kortikosteroidy, v případě přetrvávajících symptomů může být nutné kardiokirurgické vyjmutí okluderu (5, 6).

Migrenózní cefalea

Katetrizační uzávěr interatriálních shuntů je asociován se snížením četnosti migrenózní cefaley s aurou nebo bez aury až u 60 % pacientů (7). Paradoxně u některých pacientů dochází po uzávěru defektu ke zvýšení četnosti migrén. Často dochází ke spontánnímu vymizení migrenózních obtíží po několika měsících, kdy dojde k endotelizaci implantovaného okluderu (8). Wertman et al. poukazují ve své práci na asociaci nově vzniklé nebo čtenější migrenózní cefaley a hypersenzitivity na nikl. U malého vzorku pacientů, kterým byl implantován okluder Amplatzer, a kteří byli následně léčeni duální protidestičkovou terapií (ASA trvale + clopidogrel na 1–3 měsíce), byly provedeny epikutánní testy. Nový vznik migrény nebo zhoršení příznaků byly asociovány s potvrzenou alergií na nikl ($p=0,035$). Pět ze šesti pacientů pozorovalo nový nástup migrény nebo zhoršení příznaků do týdne po vysazení clopidogrelu. Po znovunasazení clopidogrelu došlo u všech těchto pacientů k vymizení příznaků. Statisticky významná byla i incidence palpitací a diskomfortu na hrudi u pacientů s potvrzenou alergií. Jako jeden z možných mechanismů vzniku nebo exacerbace migrény je zvažována lokální zánětlivá reakce na implantovaný okluder, agregace trombocytů a následná mikroembolizace do centrálního nervového systému. Tuto hypotézu podporuje fakt, že nástup a vymizení příznaků navazovaly na vysazení či znovunasazení clopidogrelu. Alternativním mechanismem je vznik lokálního zánětu v oblasti implantovaného okluderu a uvolnění cytokinů do systémové cirkulace. Autoři předpokládají bouřlivější zánětlivou reakci u pacientů alergických na nikl a u pacientů, kterým byl implantován větší okluder (okludery defektu septa síní typu secundum) (9).

Kounisův syndrom (KS)

Kounisův syndrom (S) je vzácnou manifestací anafylaktické reakce. Je charakterizován jako rozvoj anginy pectoris nebo akutního koronárního syndromu s ST elevacemi při nadměrné

aktivaci žírných buněk (hypersenzitivita, alergie, anafylaxe) a je způsoben zánětlivými mediátory (histamin, cytokiny). Kardiomarkery mohou být v normálním rozmezí i elevované. Existují dvě varianty Kounisova syndromu, a to u pacientů bez preexistujícího postižení koronárních tepen a u pacientů s již známou koronární aterosklerózou. Podkladem může být vasospasmus, nebo eroze či ruptura aterosklerotického plátu. Třetím typem Kounisova syndromu popisovaného v literatuře je trombóza ve stentu. U prvního typu KS je popsána dobrá reakce na nitroglycerin, antihistaminika a kortikoidy. U druhého a třetího typu KS je nutná současná adekvátní terapie koronárního postižení i anafylaktické reakce (10). Bolesti na hrudi po implantaci nitinolových okluderů pacientům s alergií na kovy jsou taktéž dávány do souvislosti s KS (11).

Vystupňované reakce s nutností explantace

V literatuře bylo popsáno několik případů závažných alergických reakcí vyžadujících explantaci okluderu.

Fernandes et al. popisují případ 16letého pacienta, u něž byla nutná explantace okluderu po šesti letech od implantace pro invalidizující migrenózní cefaleu. U pacienta byla poté potvrzena alergie na nikl. Při chirurgické explantaci byla zjištěna neúplná endotelizace okluderu a po operaci došlo k úplné remisi cefaley (8).

Dalším případem, kdy byla nutná explantace okluderu, je kazuistika pacientky s dosud nepoznanou alergií na nikl, u které se po katetrizačním uzávěru PFO rozvinula výrazná bolest na hrudi nereagující na léčbu. Příznaky odezněly až po chirurgickém vyjmutí za 18 měsíců (11).

Na případu 27leté pacientky poukazují Khodaverdian et al. na závažnou alergickou reakci projevující se bronchospazmem. Po katetrizačním uzávěru defektu septa síní okluderem Amplatzer vznikla u pacientky dušnost, která progredovala dva měsíce i přes agresivní farmakoterapii. Následně pacientka doplnila anamnézu o výraznou alergii na kovy, známou od dětství, způsobující kontaktní dermatitidu. Stav progredoval do respiračního selhání s nutností umělé plicní ventilace. I po extubaci přetrvával bronchospasmus a bylo nutné kardiokirurgické vyjmutí okluderu a defekt septa síní byl uzavřen perikardiální záplatou. V pooperačním období došlo k dramatickému zlepšení symptomů a pa-

cientka zůstala bez příznaků i po dobu 11měsíčního sledování (12).

Tamponáda srdeční

Vzácnou, avšak klinicky závažnou alergickou komplikací, je perikardiální výpotek. Jain et al. popisují případ 66leté pacientky s anamnézou katetrizační okluze interatriálního shuntu okluderem Amplatzer 25 mm. Po výkonu došlo k postupnému rozvoji nespecifických obtíží (zvracení, průjem, cefalea, bolest hrudi), po šesti měsících stav progredoval a pacientka byla hospitalizována s refrakterním šokem. Byla zjištěna tamponáda srdeční, provedena perikardiocentéza s odsátím serózní tekutiny. Rodinou pacientky byla doplněna anamnéza o dermatitidu po kontaktu se šperky obsahujícími nikl. Jiné příčiny perikarditidy byly vyloučeny a byla zahájena terapie methylprednisolonem, na kterou pacientka promptně zareagovala. Během dalšího sledování nedošlo k další akumulaci perikardiálního výpotku. Pacientka byla následně několikrát hospitalizována z jiných příčin, zahrnujících infekci *Clostridium difficile*, a po třech měsících zemřela (13).

Terapeutický přístup a prevence alergické odpovědi

Symptomy mohou odeznít spontánně nebo vyžadují imunosupresivní kortikosteroidní terapii, v některých případech je nutné okluder explantovat. Terapeutický přístup je přísně individuální a záleží na typu a síle alergické reakce a na klinickém stavu pacienta. Optimální strategie pro prevenci a terapii alergických reakcí po katetrizačním uzávěru PFO/ASD nejsou zatím definovány.

V recentně publikované práci španělských autorů je popsána kazuistika pediatrické pacientky s defektem septa síní typu secundum a s prokázanou alergií na nikl. Dva měsíce před katetrizačním uzávěrem defektu byly pacientce na kůži hrudníku a břicha umístěny různé typy okluderů a fixovány adhezivním obvazem po dobu 72 hodin. Po uplynutí této doby nedošlo k rozvoji kožní ani systémové alergické reakce. Následně byl bez komplikací implantován Figulla Flex II ASD Occluder a pacientka zůstala asymptomatická po dobu tříletého sledování (3).

V literatuře jsou popsány i další případy implantace některých typů okluderů pacientům s již známou alergií na nikl, u kterých nedošlo k rozvoji žádné formy hypersenzitivity (14, 15).

Biopolymery

Určitou novinkou v oblasti biomedicínského výzkumu je použití biodegradabilních materiálů. V ideálním případě by měl být biopolymer netoxický, biokompatibilní, biodegradabilní, s dobrou tvarovou pamětí, pevností, a měl by být dostatečně porézní, aby podporoval migraci a proliferaci buněk. Testování na zvířecích modelech se nyní provádí s okludery z poly-L-mlečné kyseliny (PLLA). Po třech měsících od implantace byly okludery z PLLA kompletně endotelizovány a po 12 měsících došlo k jejich kompletní degradaci, aniž by byla po-

rušena integrita nově vytvořeného síňového septa. Autoři však poukazují na silnou zánětlivou reakci u předchozích typů biopolymerních okluderů, které obsahovaly větší množství PLLA. V současnosti probíhá dlouhodobé sledování (16).

Závěr

Vzhledem k prevalenci hypersenzitivity na nikl se v případě alergických komplikací katetrizační okluze PFO/ASD nejedná o marginální problematiku. Důležitou součástí v indikačním procesu katetrizačního výkonu je pečlivá

anamnéza, v případě podezření na alergii eventuelně provedení epikutánního testu. V případě již vzniklé alergické reakce existují různé přístupy k řešení komplikací, od sledování, přes farmakoterapii, až po invazivní vyjmutí okluderu a uzávěr defektu chirurgickým přístupem. Ze strany výrobců spočívá snaha o prevenci alergických a toxických reakcí ve speciální povrchové úpravě nitinolových okluderů a ve vývoji nových typů okluderů s použitím biopolymerů.

*Podpořeno MZ ČR – RVO
(NNH, 00023884) – IG170502.*

LITERATURA

1. Saito M, Arakaki R, Yamada A, Tsunematsu T, Kudo Y, Ishimaru N. Molecular Mechanisms of Nickel Allergy. *Int J Mol Sci* 2016; 17(2): 202.
2. Thyssen J, Menné T. Metal Allergy – A Review on Exposures, Penetration, Genetics, Prevalence, and Clinical Implications. *Chem Res Toxicol* 2010; 23(2): 309–318.
3. Figueras-Coll M, Sabaté-Rotés A, Martí-Aguasca G, Roguera-Sopena M, Betrián-Blasco P. Cierre percutáneo de shunts en pacientes alérgicos al níquel. *An Pediatr (Barc)* 2020; 92: 102–104.
4. Elkiran O, Karakurt C, Kocak G, Taskapan C. Serum Nickel and Titanium Levels after Transcatheter Closure of Atrial Septal Defects with Amplatzer Septal Occluder. *Cardiol Res Pract* 2019; 7891746.
5. Belohlavek J, Belohlavkova S, Hlubocký J, Mrazek V, Linhart A, Podzimek S. Severe Allergic Dermatitis After Closure of Foramen Ovale With Amplatzer Occluder. *The Ann Thorac Surg* 2013; 96(3): E57–E59.
6. Ansari HZ, Sadanandan S. Allergic Reaction to Percutaneously Placed Amplatzer Device for Symptomatic Patent Foramen Ovale. *J Clin Case Rep* 2013; 3: 324.
7. Azarbal B, Tobis J, Suh W, et al. Association of interatrial shunts and migraine headaches: impact of transcatheter closure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 489–492.
8. Fernandes P, Sharma SR, Magee A, Michielon G, Fraisse A. Severe Migraine Associated with Nickel Allergy Requiring Surgical Removal of Atrial Septal Device. *Ann Thorac Surg* 2019; 108(3): E183–E184.
9. Wertman B, Azarbal B, Riedl M, Tobis J. Adverse Events Associated With Nickel Allergy in Patients Undergoing Percutaneous Atrial Septal Defect or Patent Foramen Ovale Closure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(6): 1226–1227.
10. Memon S, Chhabra L, Masrur S, Parker MW. Allergic acute coronary syndrome (Kounis syndrome). *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2015; 28(3): 358–362.
11. Rabkin DG, Whitehead KJ, Michaels AD, Powell DL, Karwande SV. Unusual presentation of nickel allergy requiring explantation of an Amplatzer atrial septal occluder device. *Clin Cardiol* 2009; 32(8): E55–E57.
12. Khodaverdian RA, Jones KW. Metal Allergy to Amplatzer Occluder Device Presented as Severe Bronchospasm. *Ann Thorac Surg* 2009; 88(6): 2021–2022.
13. Jain M, Singh S, Cadeiras M. A Case of Nitinol Allergy Causing Pericardial Tamponade. *J Invasive Cardiol* 2013; 25(9): E180–E182.
14. Reddy BT, Patel JB, Powell DL, Michaels AD. Interatrial shunt closure devices in patients with nickel allergy. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2009; 74: 647–651.
15. Cammalleri V, Ussia GP, Marchei M, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale with Atriasept II device in nickel allergic patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014; 15(4): 350–352.
16. Li BN, Xie YM, Xie ZF, et al. Study of biodegradable occluder of atrial septal defect in a porcine model. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 93(1): E38–E45.