

Дијагностиковање и лечење тромбоцитопеније изазване хепарином после операције атријалног миксома – приказ болесника

Ирена Ђунић¹, Драгица Томин¹, Небојша Антонијевић², Сениша Градинац³, Мирјана Ковач⁴, Ана Видовић¹, Владислава Ђурашиновић¹, Иво Елезовић¹

¹Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“, Београд, Србија;

⁴Институт за трансфузију крви Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Тромбоцитопенија изазвана хепарином (у нашој номенклатури „хепарином индукована тромбоцитопенија” – ХИТ) је стечени протромботични поремећај изазван стварањем антитела на комплекс хепарина и тромбоцитног фактора 4 (PF4) који доводи до активације тромбоцита који ослобађају микрочестице с прокоагулантним материјалом, тромбоцитопеније, стварања тромбина и често тромбоза.

Приказ болесника Приказујемо тежак облик ХИТ који се јавио после кардиохирушког лечења миксома левог атријума 68-годишње болеснице, како бисмо указали на важност диференцијалне дијагнозе тромбоцитопеније код болесника који су примали хепарин. Једанаестог дана након операције број тромбоцита се смањио на $4 \times 10^9/l$ и појавили су се мања хеморагијска була на језику и ситни хематоми по кожи. Најпре се посумњало на имунолошку тромбоцитопенију и, пошто је тромбоцитопенија била рефрактерна на кортикостероидну терапију и трансфузију тромбоцита, болесница је тринаестог дана упућена у Институт за хематологију Клиничког центра Србије у Београду. Дијагноза ХИТ је потврђена 4Т клиничким бодовним системом и позитивним антихепарин-PF4 ELISA тестом, као и позитивним тестом агрегације тромбоцита с хепарином. Лечење је започето данапароидом у дози од 750 јединица у интравенском болусу, а настављено са 100 јединица на час у континуираној инфузији. Дванаест часова након примене данапароида, у лечење је уведен интравенски гамаглобулин у дози од 0,4 g/kg четири дана, јер је број тромбоцита и даље био мали. Број тромбоцита је почео да се повећава трећег дана лечења данапароидом, да би се потпуно нормализовао петог дана. Препоручене терапијске дозе данапароида су више, али се водило рачуна о неубичајено тешком степену тромбоцитопеније и клиничком стању болеснице.

Закључак Лечење тешког облика ХИТ малим дозама данапароида уз додатак интравенског гамаглобулина било је успешно. На ХИТ се и даље недовољно мисли, те је у диференцијалној дијагнози тромбоцитопенија неопходно у обзир узети и ХИТ код болесника који су недавно били лечени хепарином.

Кључне речи: ХИТ; мали број тромбоцита; миксом атријума

УВОД

Тромбоцитопенија изазвана хепарином (у нашој номенклатури „хепарином индукована тромбоцитопенија” – ХИТ) је стечени протромботични поремећај изазван применом антикоагуланса хепарина [1]. ХИТ се јавља код 0,1-1% болесника лечених нискомолекуларним хепарином (енгл. *low-molecular-weight heparin* – LMWH) и 3-5% болесника који су примали нефракционисани хепарин (енгл. *unfractionated heparin* – UFH) [2, 3]. Мада су ово мали проценти, широка примена хепарина доводи у ризик велики број болесника. ХИТ се може испољити на неколико начина, најчешће као изолована тромбоцитопенија, венски тромбоемболизам, акутна исхемија прстију, а ређе у виду некротизујућих кожных лезија на месту хепаринске инјекције, постболусне акутне системске реакције и некрозе надбубрега (после венске тромбозе) [1].

Патофизиологија ХИТ се заснива на развоју IgG антитела на вишемолекуларни комплекс тромбоцитног фактора 4 (PF4) и хепарина. Везивање овога комплекса изазива агрегацију тромбоцита и развој тромбина.

Код многих болесника лечених са UFH и LMWH (5-30%) развијају се антитела на хепарин, с разликама у зависности од тога који се тестови користе [4]. Само код малог броја ових болесника с позитивним антителима (10-15%) јавља се тромбоцитопенија, док мањи број болесника има тромботичне компликације [4]. ХИТ се најчешће јавља између прве и друге недеље антиромботичне профилаксе хепарином, али се може јавити и убрзо након увођења хепарина у лечење ако је болесник био изложен хепарину у претходна три месеца, јер циркулишућа IgG антитела још могу бити заступљена [1, 5]. Укупна инциденција ХИТ међу болесницима који су били подвргнути торакотомији је релативно мала (до 1,0%), али је стопа артеријских и венских тромбоза с последичном смртношћу висока (до 33%), тако да су рано препознавање и лечење веома важни [5].

Клиничка дијагноза ХИТ се заснива на 4Т клиничком бодовном систему, који је препоручило Међународно друштво за тромбозу и хемостазу (*International Society on Thrombosis and Haemostasis* – ISTH) 2006. године: тромбоцитопенија плус тромбоза плус време (у односу на употребу хепарина) у одсуству других објашњења

Табела 1. Претест бодовни систем за ХИТ: 4Т
Table 1. Pretest scoring system for HIT: the 4T's

4Т 4T's	2 бода 2 points	1 бод 1 point	0 бодова 0 point
Тромбоцитопенија Thrombocytopenia	Смањење броја тромбоцита за више од 50% или број тромбоцита већи од 20 Platelet count fall more than 50% and platelet count ≥ 20	Смањење броја тромбоцита за 30-50% или број тромбоцита 10-19 Platelet count fall 30-50% or platelet count 10-19	Смањење броја тромбоцита за мање од 30% или број тромбоцита мањи од 10 Platelet count fall less than 30% or platelet count lower than 10
Време смањења броја тромбоцита Timing of platelet count fall	Јасно смањење броја тромбоцита између 5-10 дана или у току првог дана дан (претходна примена хепарина током 30 дана) Clear onset between days 5-10 or platelet fall ≤ 1 day (prior to heparin exposure within 30 days)	Стално смањење броја тромбоцита 5-10 дана, али недовољно јасно (нпр. недостатак броја тромбоцита); почетак након 10 дана; или смањење броја тромбоцита за мање од дана (претходна примена хепарина током 30-100 дана) Consistent with days 5-10 fall, but not clear (e.g. missing platelet counts); onset after day 10; or fall ≤ 1 day (prior to exposure 30-100 days ago)	Смањење броја тромбоцита за мање од четири дана без претходне примене хепарина Platelet count fall < 4 days without recent exposure
Тромбозе или друге секвеле Thrombosis or other sequelae	Нове тромбозе (потврђене); некрозе коже; акутна системска реакција након болус <i>i.v.</i> примене нефракционираног хепарина New thrombosis (confirmed); skin necrosis; acute systemic reaction postintravenous unfractionated heparin bolus	Прогресивна или рекурентна тромбоза; ненекротизирајуће (еритематозне) кожне лезије; суспектне некрозе (непотврђене) Progressive or recurrent thrombosis; non-necrotizing (erythematous) skin lesions; suspected thrombosis (not proven)	Ништа None
Остали узроци тромбоцитопеније Other causes for thrombocytopenia	Нису очигледни Not apparent	Морући Possible	Коначно потврђени Definite

Вероватноћа дијагнозе ХИТ: висока 6-8 бодова; средња 4-5 бодова; мала ≤ 3 бода
 Probability of HIT diagnoses: high 6-8 points; middle 4-5 points; low ≤ 3 points

(енгл. *Thrombocytopenia plus Thrombosis plus Timing in absence of other explanations*) (Табела 1) [6].

Тестови за ХИТ антитела могу се класификовати као функционални тестови активације тромбоцита или имунолошки тестови. Принцип функционалних тестова се заснива на појави агрегације тромбоцита у епрувети у којој се налазе серум болесника и радни раствор хепарина, уколико постоје антитела изазвана хепарином у серуму испитаника. Антитела ХИТ доводе до активације тромбоцита при концентрацији хепарина у плазми од 0,1 до 0,3 *IJ/ml*. Серолошки тестови се користе у већини клиничких лабораторија и раде се најчешће помоћу теста *ELISA* (енгл. *enzyme-linked immunosorbent assay*) [7, 8].

Када се постави дијагноза ХИТ, препоручује се моменална обустава примене хепарина и нехепаринских антикоагуланса [2].

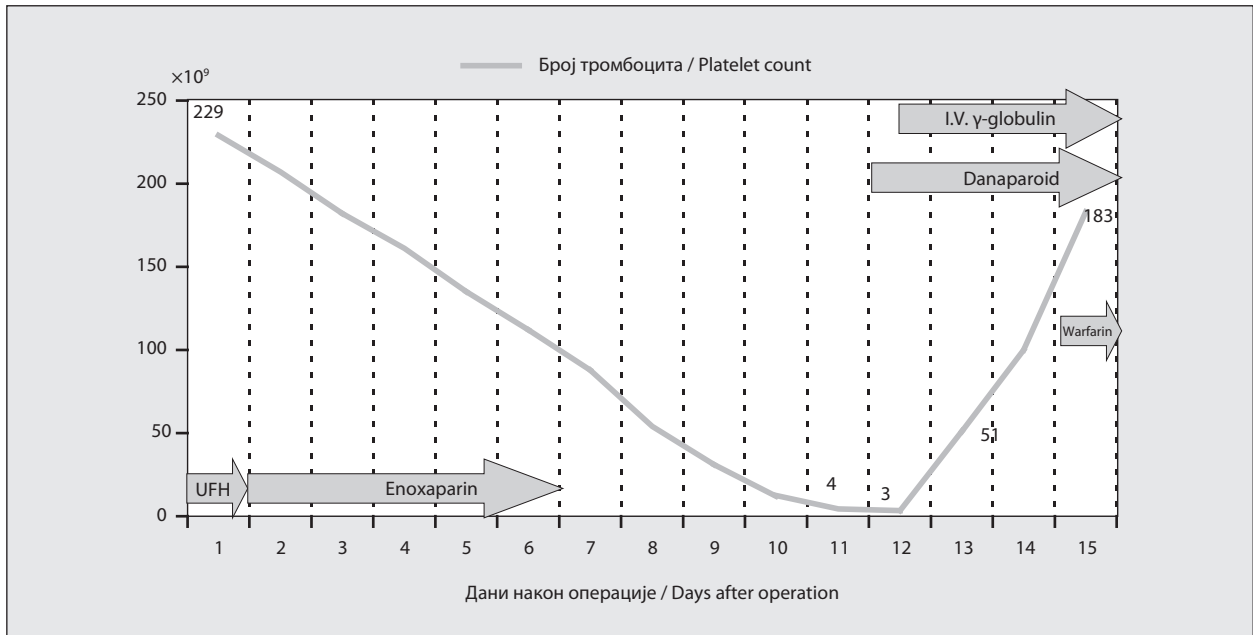
Приказујемо тежак облик ХИТ који се јавио након кардиохирушког лечења миксома левог атријума, где тип тромбоцитопеније није одмах препознат јер се претходно сумњало на имунолошку тромбоцитопеничну пурпуру (ИТП).

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница стара 68 година подвргнута је кардиохирушком лечењу миксома левог атријума с анулопластиком митралног залиска. Током операције примила је *UFH* у дози од 30.000 јединица интравенски, а потом је настављена антикоагулантна профилакса

с еноксапарином у дози од 0,6 *ml* (60 *mg*) субкутано два пута дневно наредних пет дана. Шестог дана од операције број тромбоцита је био $229 \times 10^9/l$ и болесница је пуштена кући само с антитромбоцитном терапијом (ацетилсалицилна киселина 100 *mg* на дан). Остали параметри крвне слике су били нормални. Током болничког лечења на кардиохирушком одељењу сви параметри периферне крвне слике су били у референтним вредностима и није било потребе за трансфузијама крви.

Једанаестог дана након операције болесница је примљена у одељење Опште интернистичке неге Ургентног центра због тромбоцитопеније тешког степена, хеморагијске некротичне буле на језику и ретких мањих хематома по кожи (број тромбоцита је био $4 \times 10^9/l$). Болесница је била афебрилна, без других патолошких налаза. Урађени су аспирациона пункција и цитолошки преглед костне сржи грудне кости којима је установљен нормалан број мегакариоцита, а искључене су и друге болести костне сржи. Лечење је започето метилпреднизолоном у дози од 120 *mg* на дан интравенски, а примењена је и трансфузија концентрованих тромбоцита. Како је тромбоцитопенија била рефрактерна на дату терапију, болесница је тринаестог дана примљена у Институт за хематологију Клиничког центра Србије у Београду с малим бројем тромбоцита ($3 \times 10^9/l$), ретким мањим хематомима по кожи, хеморагијском некротичном булом на језику и хематомом у пределу грудне кости на месту аспирације костне сржи. Посумњало се на ХИТ, јер је тромбоцитопенија забележена једанаестог дана након примене хепарина, после прет-



Графикон 1. Број тромбоцита ($\times 10^9/l$), примењени лекови и клинички ток лечења приказане болеснице
Graph 1. Platelet count ($\times 10^9/l$), applied therapy and clinical course of the treated patient

ходне описане шестодневне примене *UFH* и *LMWH*. Дијагноза је потврђена веома позитивним хепарин-*PF4* честичним гел имуноесејом (*ID-Heparin/PF-4 Particle Gel Immunoassay*), означеним као 3+, и хепаринским тестом агрегације тромбоцита. На дијагнозу ХИТ је с великом вероватноћом указивао и резултат 4Т клиничког бодовног система.

Лечење је започето при броју тромбоцита од $3 \times 10^9/l$ данапароидом у дози од 750 јединица у интравенском болусу, а настављено са 100 јединица на час у континуираној венској инфузији. Након 12 сати број тромбоцита је био $2 \times 10^9/l$, па су у терапију укључени интравенски гамаглобулини у дози од 0,4 g/kg током четири дана. Трећег дана лечења број тромбоцита је био $51 \times 10^9/l$, да би се потпуно нормализовао петог дана – $183 \times 10^9/l$ (Графикон 1). Када је број тромбоцита достигао нормалну вредност, у терапију је уведен орални антикоагуланс варфарин. Примена данапароида је обустављена када је постигнут терапијски међународни опсег (*international ratio – INR*), док је примена варфарина завршена након шест недеља.

Код приказане болеснице дијагноза ХИТ није била компликована развојем тромбозе. Клиничким и лабораторијским испитивањем нису уочени знаци рецидива тромбоцитопеније, као ни настанак неког секундарног обољења.

ДИСКУСИЈА

ХИТ је тежак нежељени ефекат изазван леком који је потенцијално удружен с високом стопом тромбозе и ризика од ампутације, као и високом стопом смртности. Хепарин, *PF4* и остали протеини тромбоцита стварају имунокомплексе који посредују у агрегацији тромбоцита, лучењу тромбоцитних производа и микрочестица, што доводи до стварања тромбина.

Операција срца је високоризично клиничко стање за настанак ХИТ, а постављање дијагнозе може бити компликовано због две чињенице. Прво, појава тромбоцитопеније одмах након операције је честа и очекивана, а не постоји посебно прецизан предиктор за развој ХИТ у постоперационом периоду. Друго, чињеница је да се код више од 50% болесника могу развити антитела на хепарин-*PF4* током десет дана од операције [5]. Пуплар (*Pouplard*) и сарадници [9] су објавили проспективну студију која је обухватила 305 болесника подвргнутих кардиохируршкој интервенцији, где је значајан ниво антитела на хепарин-*PF4* измерен код 163 испитаника (53%). Лабораторијски тест није довољан да потврди дијагнозу ХИТ, већ је потребна и клиничка потврда заснована на 4Т клиничком бодовном систему [6]. ХИТ се обично јавља 5-10 дана након лечења хепарином, што се узима као време потребно да се створи значајан ниво антитела [5]. Изузетно може се јавити и после десетог дана примене хепарина, али је појава након више од 15 дана доста ретка [7]. Тромбоцитопенија тежег степена није уобичајена за ХИТ, али се бележи код одређених облика ХИТ [10]. Ван (*Wan*) и сарадници [5] су објавили резултате студије која је обухватила 33 болесника са дијагнозом ХИТ након кардиотомије; учесталост ХИТ била је око 1%, а код две трећине испитаника ХИТ се јавио пре петог дана од операције. Ранија појава ХИТ код болесника подвргнутих кардиохируршкој интервенцији може се објаснити тиме да је хепарин примењиван до дана операције, а такође су сви претходно примали хепарин током кардиолошке катетеризације.

Тромботичне компликације у ХИТ су прилично честе, а њихова учесталост је 20-50% [11]. Грајнахер (*Greinacher*) и сарадници [12] су саопштили да је од 209 болесника с тромбозом у оквиру ХИТ код 40% био смањен број тромбоцита (>50%) пре појаве тромбозе, код 26% су установљене удружена тромбоза и тромбоци-

топенија, а код 30% се развила тромбоза до седмог дана пре тромбоцитопеније. Није јасно зашто се тромбоза код неких болесника јавља, а код других не. Ретроспективне студије указују на то да је ризик од тромбозе већи код болесника с вишим нивоом хепарин-*PF4* антитела, код којих је смањење броја тромбоцита веће од 70%, односно код заступљености оба критеријума [12, 13]. Профилактичке мале дозе поткожно примењиваног данапароида (3×750 јединица) обично нису довољне да контролишу стварање тромбина и нису се показале успешне у лечењу изоловане тромбоцитопеније, па се саветује примена терапијских доза данапароида [2, 17].

Крварење није често у ХИТ и трансфузије тромбоцита могу повећати ризик од појаве тромбозе, те су релативно контраиндиковане [7].

Када је дијагноза ХИТ потврђена, примена хепарина се мора обуставити. Лечење ХИТ захтева антикоагулантну терапију с једним од две класе антикоагуланса, директним инхибиторима тромбина или хепариноидима. Три директна инхибитора тромбина су доступна за лечење болесника с ХИТ: лепирудин, аргатробан и бивалирудин. Ови агенси се директно везују и инактивирају тромбин, а за разлику од хепарина не захтевају антитромбин. Директни инхибитори тромбина имају кратак полуживот и немају унакрсну реактивност с хепарином. За болеснике који имају изоловану тромбоцитопенију или ХИТ с тромбозом пре-

поручена је примена терапијских доза нехепаринских антикоагулантних лекова [13].

Приказана болесница је лечена данапароидом интравенском болус-дозом од 750 јединица, а потом континуираном инфузијом од 100 јединица на час. Примењене су мале дозе данапароида зато што је установљена тромбоцитопенија тешког степена, имајући у виду постојање постпункционог хематома, наведених промена на кожи и мукозама. Након 12 часова од почетка лечења број тромбоцита је био $2 \times 10^9/l$, тако да је одлучено да се примени интравенски гамаглобулин у дози од 0,4 g/kg четири дана. Број тромбоцита се повећао 48 часова након почетка лечења данапароидом на $51 \times 10^9/l$, да би се потпуно нормализовао петог дана лечења ($183 \times 10^9/l$). Према препорукама, додатна примена интравенских гамаглобулина се саветује болесницима с ХИТ и тешким степеном тромбоцитопеније [18].

Упркос клиничком искуству с хепарином дужем од пола века, и даље се недовољно мисли на ХИТ. Овај случај указује на потребу о разматрању дијагнозе ХИТ у диференцијалној дијагнози тромбоцитопенија код болесника који су примали хепарин. Потребно је поставити тачну дијагнозу, открити антитела ХИТ, обуставити примену хепарина, а антикоагулантну терапију наставити директним инхибиторима тромбина или хепариноидима [19].

ЛИТЕРАТУРА

1. Warkentin TE. Think of HIT. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006; 408-20.
2. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126:3115-75.
3. Rice L. Heparin-induced thrombocytopenia: myths and misconceptions (that will cause trouble for you and your patients). *Arch Intern Med*. 2004; 164:1961-4.
4. Schenk JF, Pindur G, Stephan B, Mörsdorf S, Mertzluft F, Kroll H, et al. On the prophylactic and therapeutic use of danaparoid sodium (Orgaran) in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Haem*. 2003; 9:25-32.
5. Wan C, Warner M, DeVarennes B, Ergina P, Cecere R, Lachapelle K. Clinical presentation, temporal relationship, and outcome in thirty-three patients with type 2 heparin-induced thrombocytopenia after cardiectomy. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82:21-7.
6. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greina Cher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haem*. 2006; 4:759-65.
7. Keeling D, Davidson S, Watson H. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2006; 133:259-69.
8. Warkentin TE, Chong B, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost*. 1998; 79:1-7.
9. Pouplard C, May MA, Regina S, Marchand M, Fuscuardi J, Gruel Y. Changes in platelet count after cardiac surgery can effectively predict the development of pathogenic heparin-dependent antibodies. *Br J Haematol*. 2005; 128:837-41.
10. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Eng J Med*. 2001; 344:1286-92.
11. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med*. 1996; 101:502-7.
12. Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis: a retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemos*. 2005; 94:132-5.
13. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2006; 355:809-17.
14. Lubenow N, Eichler P, Lietz T, Greinacher A. Lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia – results of the third prospective study (HAT-3) and a combined analysis of HAT-1, HAT-2, and HAT-3. *J Thromb Haemost*. 2005; 3:2428-36.
15. Lubenow N, Eichler P, Lietz T, Farner B, Greinacher A. Lepirudin for prophylaxis of thrombosis in patients with acute isolated heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of 3 prospective studies. *Blood*. 2004; 104:3072-7.
16. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 2003; 163:1849-56.
17. Farner B, Eichler P, Kroll H, Greinacher A. A comparison of danaparoid and lepirudin in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2001; 85:950-7.
18. Frame JN, Mulvey KP, Phares JC, Anderson MJ. Correction of severe heparin-induced thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin. *Ann Intern Med*. 1989; 111:946-7.
19. Antonijević N, Stanojević M, Peruničić J, Đokić M, Miković D, Kovač M, et al. Trombocitopenija indukovana heparinom tip II i infarkt miokarda: prikazi dva bolesnika. *Srp Arh Celok Lek*. 2004; 132(1-2):33-7.

Heparin-Induced Thrombocytopenia Occurring after Surgical Treatment of Atrial Myxoma – A Case Report

Irena Djunic¹, Dragica Tomin¹, Nebojša Antonijević², Siniša Gradinac³, Mirjana Kovač⁴, Ana Vidović¹, Vladislava Djurašinović¹, Ivo Elezović¹

¹Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Institute of Cardiovascular Diseases "Dedinje", Belgrade, Serbia;

⁴Blood Transfusion Institute of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is an acquired, prothrombotic disorder, caused by antibodies to a complex of heparin and platelet factor 4 (PF4) that activates platelets, resulting in the release of procoagulant microparticles, thrombocytopenia occurrence, generation of thrombin, and frequent thromboses.

Case Outline We present a case of severe HIT in a 68-year-old female, which occurred after cardiosurgery of the left atrial myxoma with the aim to point out the importance of differential diagnosis of thrombocytopenia in patients recently exposed to heparin. Platelet count dropped on the eleventh postoperative day, six days after unfractionated heparin and enoxaparin treatment, to $4 \times 10^9/l$. The correct diagnosis failed to be made at first. Since thrombocytopenia remained refractory to a corticosteroid treatment and platelet transfusion, the patient was

hospitalized on the 13th postoperative day at the Institute of Haematology. The diagnosis of HIT was confirmed with the high-probability clinical score (4T's) and strongly positive anti-heparin-PF4 (PaGIA) test as well as positive platelet aggregation test. The treatment started with a smaller therapeutic doses of danaparoid than recommended of 750 U intravenous bolus and was followed by continuous infusions of 100 U per 1 h and intravenous gammaglobulins in full dosage for four days. The platelet count started to rise on the third day and it was completely normalized on the 5th day of the therapy.

Conclusion Treatment of severe HIT with small doses of danaparoid supplemented by intravenous gamma globulin was successful. Additional awareness of heparin-induced thrombocytopenia is needed, especially of HIT in differential diagnosis of thrombocytopenia in patients recently exposed to heparin.

Key words: HIT; low platelet counts; atrial myxoma