

ТРОМБОЦИТОПЕНИЈА ИНДУКОВАНА ХЕПАРИНОМ ТИП II И ИНФАРКТ МИОКАРДА: ПРИКАЗИ ДВА БОЛЕСНИКА

Небојша АНТОНИЈЕВИЋ¹, Милица СТАНОЈЕВИЋ¹, Јован ПЕРУНИЧИЋ¹,
Милан БОКИЋ², Данијела МИКОВИЋ², Мирјана КОВАЧ², Предраг МИЉИЋ³,
Рајко МИЛОШЕВИЋ³, Бранка ТЕРЗИЋ¹, Зорана ВАСИЉЕВИЋ¹

1. Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд; 2. Институт за трансфузију крви Србије, Београд; 3. Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Тромбоцитопенија индукована хепарином тип II (ХИТ тип II) је стечено хиперкоагулабилно стање и тешка, имунолошка посредована, компликација терапије хепарином. Манифестује се значајном тромбоцитопенијом, артеријским и венским тромбозама и променама на кожи. Нема апсолутно поузданог појединачног теста за дијагнозу ХИТ тип II, па се у дијагностици препоручује комбинација функционалних проба, као што су тест агрегације тромбоцита или тест ослобађања ¹⁴C серотонина, и серолошких испитивања, од којих се најчешће користи тест детекције антитела на хепарин-тромбоцитни фактор 4. У раду приказујемо два болесника са дијагностикованом ХИТ тип II. Код првог болесника, старог 57 година, са акутним инфарктом предњег зида миокарда и срчаном инсуфицијенцијом стадијума III и IV по Киллипу (Killip), понављаним вентрикуларним фибрилацијама и дијабетес мелитусом тип II, после седам дана инфузионе хепаринске терапије развиле су се тромбоцитопенија до $37 \times 10^9/l$ и типичне кожне промене. Дијагноза ХИТ тип II потврђена је тестом агрегације тромбоцита. Други болесник, стар 70 година, лечен је због антеросепталног инфаркта миокарда са реинфарктом инфериорног зида. Ток болести је компликован кардиогеним шоком и акутним блоком десне стране уз појаву тромбоцитопеније од $59 \times 10^9/l$ трећег дана терапије хепарином. Болесник је током првог инфаркта такође лечен хепарином. Честичним гел-имунологом детектована су позитивна антитела на хепарин-тромбоцитни фактор 4. Примењено лечење код оба болесника било је неуспешно. Као неопходна мера налаже се хитно прекидање терапије хепарином. Контраиндиковани су нискофракционирани хепарини због укрштене резистенције, као и профилактичке трансфузије тромбоцита. Саветује се примена алтернативних антикоагулантних антиромбинских лекова, као што су лепирудин и аргатробан. Такође, могу се користити данапароид-натријум, плазмаферезе у прва четири дана, антиромбоцитни лекови, аналози простацikliна, тромболитичка терапија и тромбектомија.

Кључне речи: хепарин, тромбоцитопенија, дијагностика, лечење.

УВОД

Много је новина у дијагностичком, а посебно терапијском приступу болесницима са тромбоцитопенијом индукованом хепарином тип II (ХИТ тип II). Добро је познато да постоје два типа тромбоцитопеније која је индукована хепарином [1, 2]. Тип I је чешће инциденције (5-30%), неимунског порекла, јавља се раније од типа II, обично 2-7 дана од почетка, углавном интравенске, терапије хепарином у високим дозама [1]. Праћен је благом тромбоцитопенијом, ретко нижом од $100 \times 10^9/l$. Овај тип тромбоцитопеније није праћен клиничким манифестацијама [2, 3]. Број тромбоцита се нормализује кроз три-четири дана чак и ако се настави терапија хепарином [3].

Тромбоцитопенија индукована хепарином тип II је ређа (0,5-3%), тешка, имунолошка посредована компликација која настаје после 5-7 дана супкутане или интравенске терапије нефракционираним хепарином [1-4]. Може се јавити раније код болесника који су претходно лечени хепарином [2-5]. У патогенези доминира улога антитела на хепарин, од којих су најбоље проучена антитела на хепарин-тромбоцитни фактор 4, која се везују за FcγRIIIA рецептор тромбоцита, доводећи до тромбоцитне активације, агрегације и синтезе тромбоцита из протромбина. Синтезу тромбина такође подстиче везивање хепаринских антитела за ендотелијални хепаран-сулфат и експресија ткивног фактора на површини ендотела [1]. ХИТ тип II карактерише тромбоцитопенија

средњег или тешког степена, мада се описује и код болесника са нормалним бројем тромбоцита [6]. Поред смањења претходно нормалног броја тромбоцита на ниво апсолутне тромбоцитопеније, дијагностички критеријум је и релативно смањење броја тромбоцита за 30-50% од почетног броја [1, 2, 5]. ХИТ тип II се клинички испољава тромбозама код 20-50% оболелих у периоду од наредних 30 дана [1, 2]. Углавном су присутне артеријске или венске тромбозе, дерматолошке манифестације у виду еритематозних промена, ишаране коже и кожних некроза [1, 2]. Ретко се описује настанак руменила, фебрилности, пролазне амнезије по давању хепарина, мезентеријалних и инфаркта у надбубрежним жлездама праћених шокним стањем [1, 2]. Код 5-10% ових болесника описује се пратећа појава дисеминоване интраваскуларне коагулације [1, 2].

Не постоје потпуно поуздани лабораторијски тестови за дијагнозу ХИТ тип II. Сензитивност високоспецифичног теста агрегације тромбоцита је око 36%, теста ослобађања ¹⁴C серотонина око 95%, имунолошких тестова као што су ELISA и честични гел-тест на комплекс хепарина и тромбоцитног фактора 4 око 85% [1, 7]. Због тога се саветује да референтне лабораторије раде паралелно функционална и серолошка испитивања [2]. Између осталог, уводе се нове класе серолошких проба, као што су антитела на комплекс хепарина и неутрофилног активирајућег пептида 2 и хепарина и интерлеукина 8, која су позитивна код 60% болесника са ХИТ тип II

код којих нису детектована антитела на хепарин-тромбоцитни фактор 4 (ХТФ 4) [1, 8, 9].

Последњих година уведене су значајне промене у терапији тромбоцитопеније индуковане хепарином тип II. Због укрштене реактивности у 80-100% случајева, више се не примењује терапија нискомолекуларним хепаринима [1-3]. Поред прекида даље хепаринске терапије као прве, али апсолутно недовољне мере, неопходно је увести алтернативну – антикоагулантну терапију и превасходно лекове који делују на генезу тромбина. Лекови са доказаним антитромбинским дејством у ХИТ тип II су лепаиридин и аргатробан, као и бивалирудин, који се појавио у последње време [1-3, 10]. Данапароид-натријум – лек из групе хепароноида – има повољно клиничко дејство у преко 90% случајева, мада је код око 5% оболелих запажене погоршање тромбоцитопеније, а у *in vitro* тестовима нађена је укрштена реактивност са хепарином у 10-60% случајева [1-3]. Активација и агрегација тромбоцита такође имају важно место у патогенезној каскади, па се саветује употреба антиромбоцитних лекова, посебно ADP антагониста, али и дипиридамола и ацетилсалицине киселине. Примена плазмаферезе у прва четири дана показала се корисном, као и тромбектомија, тромболитичка терапија и аналози простаглицина. Не саветују се профилактичке примене тромбоцита јер могу да подстакну развој тромбоза [1-3, 10].

МЕТОД РАДА

Параметри крвне слике анализирани су аутоматским бројачем крвних елемената. Размаз периферне крвне слике бојен методом Меј Гринвалд Гимза анализиран је на присуство схизоцита. Коагулациони параметри (фибриноген, протромбинско време, активирано парцијално тромбопластинско време, D-димер, протеин C) испитивани су у лабораторији за аутоматску коагулацију.

Као серолошко испитивање за детекцију тромбоцитопеније индуковане хепарином тип II користили смо хепарин-агрегациони тест (ХАТ) методом Лазаровског.

1. Узорак се припрема тако што се крв пацијента и здраве контроле греје у воденом купатилу на 37°C два сата, затим се центрифугира а серум одвоји. Добијени серум се потом стави у епрувету и греје на 56°C у току 30 минута, да би се осигурала инактивација тромбина. Овако припремљен серум чува се на -70°C.
2. Посебно се припреми PRP (пул-плазма добровољних давалаца) са провером агрегација.
3. Припрема се раствор хепарина у концентрацијама 10 j/ml, 1 j/ml, 100 j/ml. Тест се изводи у четири епрувете: а) 0,3 ml PRP + 0,2 ml контролног серума + физиолошки раствор; б) 0,3 ml PRP + 0,2 ml серума пацијента + физиолошки раствор; в) 0,3 ml PRP + 0,2 ml контролног серума + раствор хепарина; д) 0,3 ml PRP + 0,2 ml серума пацијента + раствор хепарина. Процедура траје 30 минута, а агрегација у четвртој епрувети са сва три раствора хепарина представља позитиван ХАТ. Уколико се агрегација

јави у прве три епрувете, поступак треба поновити, користећи различите нормалне PRP или различит контролни серум.

Као имунолошки тест за детекцију ХТФ4 антитела користили смо ID ХТФ4 честични гел-имуногест фирме Diamed. Користи се микрометода уз употребу гел-картица, принципом аглутинационог теста. Извади се са 10 μ l плазме или серума испитиваног узорка и 50 μ l честича које су обележене комплексом ХТФ4. Инкубација траје пет минута на собној температури. Затим се центрифугира 10 минута у специјалној центрифуги за ID картице. Резултат је позитиван ако се на горњој површини гела или дуж колоне гела виде аглутинати, односно комплекс антигена и антитела. Резултат је негативан ако се честиче индикатори таложе на дну цевчице у којој је гел [11].

ПРИКАЗ ПРВОГ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 57 година лечен је пет дана у регионалној здравственој установи због акутног инфаркта предњег зида миокарда са срчаном инсуфицијенцијом стадијума III и IV по Килипу и фибрилацијом преткомора. Лечен је инфузионом терапијом хепарином од 25.000 *ij* дневно. После погоршања општег стања, кардиопулмоналног ареста и реанимације, преведен је у нашу установу. Приликом пријема имао је симптоме и знаке конгестивне срчане инсуфицијенције са инспираторним пукотима над око 50% плућних поља, тахиаритмију апсолуту, галопски ритам, јетру увећану за 3 *cm* испод ребарног лука у медиоклавикуларној линији. Као фактор ризика за коронарну болест наводи се дијабетес мелитус тип II. Отац болесника имао је инфаркт миокарда у 62. години. Електрокардиографски налаз показује атријалну фибрилацију са брзим вентрикуларним одговором, ожиљак предњег зида, QS од V1-V3, редукован r од V4-V6, замрзнуту ST елевацију у V1-V6. Ехокардиографским прегледом нађени су знаци глобалне срчане дилатације срчаних шупљина, и то ендјастолног дијаметра леве коморе (EDD) од 6,6 *cm*, ендсистоличног дијаметра леве коморе (ESD) – 5,1 *cm*, десне коморе – 3 *cm*, леве преткоморе – 4,4 *cm*, акинезија септума апикалног сегмента предњег и латералног зида, уз снижену ејекциону фракцију од 25% и митралну регургитацију 2+ мускуларног порекла.

У лабораторијским анализама на пријему болесник је имао нормалан број тромбоцита, хипонатремију са нормокалијемијом, нормалан D-димер, протеин C, фибриноген, активирано парцијално тромбопластинско време (aPTT) и протромбинско време. У гасним анализама артеријске крви нађени су знаци парцијалне респираторне инсуфицијенције са хипоксемијом и смањеном сатурацијом кисеоником. Болесник је лечен инфузијама хепарина, које су примењиване истовремено са оралном антикоагулантном терапијом аценокумаролом, нитроглицерином, допаминим, добутамином, дигоксином, кристалним инсулином, ацетилсалицином киселином и амиодароном. Током појаве вентрикуларне тахикардије и фибрилације укључиване су и инфузије

лидокаина. Петог дана хоспитализације у нашој установи, односно десетог дана од почетка лечења хепарином региструје се пад броја тромбоцита на $37 \times 10^9/l$. Истог дана запажена је појава макуларних сливених промена по кожи шака и стопала, а наредних дана појава хеморагијских некроза коже екстремитета и трупа (Слика 1). Региструје се пораст *D*-димера са $190 \mu g/l$ на $1184 \mu g/l$. У периферној крвној слици нису виђени схизоцити. Терапија хепарином се прекида, а примењују инфузије замрзнуте свеже плазме. Високоспецифични хепарин-агрегациони тест (ХАТ) био је позитиван, тј. агрегација се јавила у четвртој епрувети у којој је коришћен серум болесника и хепарин, а не у горепоменим контролним епруветама са серумом здраве особе и/или физиолошким раствором уместо хепарина. Број тромбоцита се повећава на $58 \times 10^9/l$, али промене на кожи прогредирају, а опште стање болесника (кардиогени шок) погоршава, па се и поред реанимационих мера региструје леталан исход петог дана од настанка тромбоцитопеније.



СЛИКА 1. Хеморагијске кожне некрозе код болесника са тромбоцитопенијом индукованом хепарином тип II.

FIGURE 1. Skin necrosis in patient with heparin induced thrombocytopenia type II.

ПРИКАЗ ДРУГОГ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 70 година хоспитализован је због клиничке и електрокардиографске слике инфаркта антеросепталног и реинфаркта дијафрагмалног зида миокарда, који је компликован блоком десне грање и кардиогеним шоком, инсуфицијенцијом миокарда класе IV по Килипу. Болесник је 18 година пре тога лечен хепарином услед акутног дијафрагмалног инфаркта миокарда. Број тромбоцита при пријему био је нормалан ($305 \times 10^9/l$), као и активирано парцијално тромбoplastинско време (*aPTT*), протромбинско време, *INR* и фибриноген. Лечен је фибринолитичком терапијом стрептокиназом, а потом интравенском инфузијом хепарина од 25.000 *ij* у току 24 часа, инфузијама допамина и ацетилсалицином киселином. Нису забележени знаци реперфузије након примене стрептокиназе. Трећег дана хоспитализације регистрован је настанак тромбоцитопеније ($59 \times 10^9/l$). Коагулационе анализе су биле нормалне. *ID* ХТФ4 честични гел-имуногест био

је позитиван (на горњој површини и дуж колоне гела виђени су аглутинати, тј. комплекс антигена и антитела), па је постављена дијагноза тромбоцитопеније индуковане хепарином тип II. Одмах је прекинута хепаринска инфузија, а преписани доступни лекови, мале дозе ацетилсалицине киселине и тиклопидин. Број тромбоцита лако се повећао на $75 \times 10^9/l$. Међутим, кардиогени шок се продубљује, па се и поред примењених терапијских мера другог дана региструје летални исход.

С обзиром на то да је код оба болесника летални исход брзо уследио, покушај набавке антиромбинских лекова (лепирудина, аргатробана, па ни дана-пароид-натријума) због кратког временског рока није реализован.

ДИСКУСИЈА

Тромбоцитопенија индукована хепарином тип II код оба болесника потврђена је одговарајућим тестовима, и то: код првог болесника високоспецифичним хепарин-агрегационим тестом, а код другог болесника *ID* ХТФ4 честичним гел-имуногестом. Додатним испитивањем (бојењем размаза периферне крви, изостанком пада фибриногена и мониторингом стандардних коагулационих параметара) искључена је дисеминована интраваскуларна коагулација (ДИК), иако појава дисеминоване коагулације не искључује дијагнозу ХИТ тип II. Описано је да се код 5-10% болесника са ХИТ тип II региструје појава ДИК [1]. Искључени су и други дијагностичко диференцијални облици тромбоцитопеније. Неупоредиво мања могућност настанка тромбоцитопеније, услед примене других кардиолошких лекова, наводи се као први разлог. На пример, док је инциденција настанка најпознатије тромбоцитопеније изазване лековима – тромбоцитопеније на кинидин – око 1:100.00, инциденција тромбоцитопеније индуковане хепарином тип II износи најмање око 1:100. Као други разлог узима се податак да се тромбоцитопеније изазване лековима а различите од ХИТ тип II испољавају крвављењем, док се ХИТ тип II преваходно манифестује тромбозама. Трећи, али не и последњи, разлог који иде у прилог нашим тврдњама јесу специфични лабораторијски тестови којима смо потврдили ХИТ тип II [2].

У последње време улажу се велики напори да се побољшају методе детекције ХИТ тип II. Истичемо предност брзог честичног гел-имуногеста, који је коришћен да би се потврдила дијагноза код нашег другог болесника. Помоћу овог теста долази се до дијагнозе за свега 15-20 минута. *ID* ХТФ4 тест је бржи од *ELISA* теста на ХТФ4, а неупоредиво бржи од временски приметног хепарин-агрегационог теста. Сензитивност *ID* ХТФ4 теста је истоветна *ELISA* тесту и износи око 85%. Имајући у виду природу овог обољења, брза потврда дијагнозе је од примарног значаја јер омогућава адекватну примену терапијских мера, као и спречавање компликација које су најчешће у првим данима од настанка ХИТ тип II [2, 11]. Сензитивност имунолошких тестова је око 85%, тако да се лажно негативан налаз може очекивати

код око 15% болесника са ХИТ тип II уколико се не примењују и други тестови. Због тога је понекада потребно, истовремено са имунолошким тестовима, обавити и функционалне пробе, као што су хепарин-агрегациони тест или тест ослобађања ^{14}C серотонина [1, 8, 9].

Код првог болесника настанак ХИТ тип II био је праћен типичним променама на кожи, које су, саме по себи, указивале на исправну дијагнозу.

У оба приказана случаја у питању су били прогностички неповољни облици инфаркта миокарда са високим стадијумима срчане инсуфицијенције, који су код првог болесника праћени и секундарним вен-трикуларним фибрилацијама [12, 13]. Повећање првобитно нормалног *D*-димера при настанку тромбозитопеније поткрепљује претпоставку да је код првог болесника у питању био активни облик ХИТ тип II. Активност тромботских процеса утврђује се на основу степена повишења тромбин-антитромбин комплекса, који су директни маркери генезе тромбина. Међутим, ова анализа се не ради у нашој лабораторији. *D*-димер, као индикатор деградације фибринске мреже и фибринолизе, добро је познат маркер активисане хемостазе, а индиректно и активности ХИТ тип II [1], али и ДИК.

Нове смернице за лечење ХИТ тип II дефинишу и место примене оралних антикоагуланса. Они се не препоручују у лечењу активног облика ХИТ тип II с обзиром на могућност прогресије у венску гангрену екстремитета (нарочито код болесника са тромбозом дубоких вена), као и на могућност погоршања актуелног тромботског процеса. Лабораторијски налази који сугеришу настанак овог ретког синдрома су *INR* виши од 4, низак протеин *C*, уз перзистирање високих тромбин-антитромбин комплекса [1-3]. И овај приказ поткрепљује тезу да орални антикоагуланси нису лекови избора за лечење активног ХИТ тип II, те да је неопходно применити препоручене антитромбинске лекове нове генерације. Увођење оралних антикоагуланса саветује се код болесника после примене наведених антитромбинских лекова, а у пракси након нормализације броја тромбоцита – по мишљењу неких, када је њихов број већи од $100 \times 10^9/l$ [3].

У циљу превенције настанка ХИТ тип II неопходно је скратити време примене хепарина и на време ускладити истовремено давање хепарина и оралних антикоагуланса. Најновије препоруке за лечење акутног инфаркта миокарда кажу да се већ после 48 сати давања инфузије хепарина може извршити увођење оралних антикоагулантних лекова [14]. Такође, препоруке за лечење плућних емболија саветују увођење оралних антикоагулантних лекова већ првог или другог дана хепаринске терапије, коју треба наставити још четири-пет дана док *INR* не буде у терапијском опсегу током два узастопна дана [15]. Инциденција ХИТ тип II је мала при примени нискомолекуларних хепарина [2]. Међутим, садашње препоруке су да се код болесника са високим ризиком – у какве се убрајају и наша два болесника (велики инфаркт предњег зида праћен срчаном инсуфицијенцијом код оба болесника и флатер преткомора код првог) – примене интравенски облици нефракционираниог хепарина [12-14].

ЗАКЉУЧАК

С обзиром на могућу учесталост и компликације које угрожавају живот, појави ХИТ тип II мора се посветити већа пажња у клиничком раду, нарочито у светлу нових истраживања, која наглашавају могућност интеракције различитих системских тромбофилних фактора и локалних тромбогених чинилаца (у које се убраја све чешћа употреба централних венских катетера, који оштећују крвни суд на месту имплантације, па самим тим и перципирају настанак, досад ретко у пракси дијагностикованих, тромбоза дубоких вена горњих екстремитета) [16-18]. Дијагнозу ХИТ тип II је тешко са сигурношћу утврдити јер она захтева специјализоване тестове, који нису довољно специфични и сензитивни. Због тога се комбинују функционални и серолошки тестови. Међутим, и пажљиво клиничко посматрање, као и појава типичних промена на кожи, што је био случај код једног нашег болесника, уз свакодневно праћење броја тромбоцита (нарочито у периоду када се може очекивати појава тромбозитопеније или када је број тромбоцита нижи од $100 \times 10^9/l$), могу указати на појаву ХИТ тип II, чиме би се применила адекватна терапија.

Требало би имати на уму превенцију ове тешке компликације тако што ће терапија хепарином бити одмерена, сходно јасним индикацијама, и примењена у што краћим интервалима, према препорукама. Уколико постоје одређене индикације, превенција настанка ХИТ тип II може се спроводити применом нискомолекуларних хепарина уместо нефракционираних, чију примену препоруке и даље сматрају нужном, нарочито у случају високоризичних стања. Нискомолекуларни хепарини, истина ређе, изазивају ХИТ тип II, али се не могу прихватити као опција за лечење ове болести услед појаве укштене реактивности са стандардним облицима нефракционираних хепарина [1-3, 17, 18].

ЛИТЕРАТУРА

1. Warkentin TE, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia. In Hofman R. Hematology, Basic Principles and Practice. Churchill Livingstone, New York; 2000: 2143-54.
2. Warkentin TE. Recent advancements in the management of heparin-induced thrombocytopenia. Thrombosis Newsletter 1998; 1(1):1-12.
3. Greinacher A. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia. Thrombosis and Haemostasis 1999; 82(2):457-67.
4. Diamant DS. Lower extremity amputation secondary to heparin-associated thrombocytopenia with thrombosis. Arch Phys Med Rehabil 1996; 77:1090-2.
5. Arnolletti JP, Glen JR, Whitman GJR. Heparin induced thrombocytopenia in coronary by-pass surgery. Ann Thor Surg 1999; 68:576-8.
6. Hach-Wunderle V, Kainer K, Krug B, et al. Heparin associated thrombocytopenia despite normal platelet counts. Lancet 1994; 344:469-70.
7. Elliott LD, Lichtenberg R, Johnson, Lewis BE. Diagnosis and management of right atrial thrombus in heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome with transesophageal echocardiography and thrombolytic therapy. Am Heart J 1996; 131(6):1227-9.
8. Kunicki TJ. Heparin-associated thrombocytopenia. In: Colman WR. Hemostasis and thrombosis; Basic clinical principles and clinical practice. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2001; 471-2.

9. Amiral J, Marfaing K, Wolf M, et al. Presence of autoantibodies to interleukin-8 or neutrophil-activating peptide-2 in patients with heparin induced thrombocytopenia. *Blood* 1996; 88(2):410-6.
10. Barcelona R. Type II Heparin-induced thrombocytopenia: New treatment options. *Pharmacotherapy Update* 2001; 4(4):1-4.
11. O'Meyer A, Salama A, Pittet N, Schwind P. Rapid detection of heparin-induced thrombocytopenia with particle gel immunoassay (ID-HPF4). *Lancet* 1999; 354(9189):1525-6.
12. Vasiljević-Pokrajčić Z, Stefanović B. Akutni infarkt miokarda. U: *Kardiologija. D.P. za izdavačko trgovinsku delatnost, Beograd* 2000; 1146-58.
13. Antman A, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart Disease. 6th edition* W.B. Saunders Company, Philadelphia 2001; 1114-1219.
14. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. ACC/AHA Guideline for management of patients with acute myocardial infarction: Executive summary and recommendations: *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:96-104.
15. Torbitzki A, van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21:1301-36.
16. Bithell TC. Heparin induced thrombocytopenia. In: Lee RG. *Wintrobe's Clinical hematology*. Lea Febiger, Philadelphia 1993; 1257-51.
17. Girolami B, Prandoni P, Stefani MP, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2003; 101:2955-9.
18. Hong AP, Cook DJ, Sigouin CS, et al. Central venous catheters and upper extremity deep vein thrombosis complicating immune heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2003; 101:3049-51.

HEPARIN INDUCED THROMBOCYTOPENIA TYPE II AND MYOCARDIAL INFARCTION: TWO CASE REPORTS

Nebojsa ANTONIJEVIĆ¹, Milica STANOJEVIĆ¹, Jovan PERUNICIC¹, Milan DJOKIC², Danijela MIKOVIC²,
Mirijsana KOVAC², Predrag MILJIC³, Rajko MILOSEVIC³, Branka TERZIC¹, Zorana VASILJEVIC¹

1. Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Blood Transfusion Institute of Serbia, Belgrade;
3. Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) type II is an acquired thrombophilic state and life-threatening immune complication of a heparin treatment mainly clinically manifested by marked thrombocytopenia, frequently by arterial and venous thrombosis, and sometimes by skin changes. Functional assay as heparin aggregation test and ¹⁴C-serotonin release assays are used in diagnostics as well as antigen assays of which detection tests for heparin-platelet factor 4 antibodies are most frequently used. Considering the fact that there is no single reliable assays for HIT II detection available, sometimes it is necessary to combine both of the above-mentioned types of assays.

We present the case of a 57-year-old patient with an acute anterior myocardial infarction with cardiac insufficiency of III and IV degree according to Killip, recurrent ventricular fibrillation and diabetes mellitus type II developing thrombocytopenia to $37 \times 10^9/l$ accompanied with typical skin changes. The diagnosis was confirmed by the heparin aggregation test. The second patient aged 70 undergoing the treatment for antero-septal myocardial infarction and reinfarction of the inferior wall complicated by a cardiogenic shock and acute right bundle branch block devel-

oped thrombocytopenia $59 \times 10^9/l$ on the third day of the heparin therapy, with the remark that he had received a heparin therapy during the first infarction as well. Antibodies against heparin-platelet factor 4 were detected by particle gel ID-HPF4 immuno-assay. In both patients, the disease had a lethal outcome despite all then available therapeutic measures applied.

Further on we discuss advantages of certain types of tests, a therapy doctrine, need for urgent therapeutic measures, inclusive of the administration of anitithrombins, avoidance of harmful procedures like low-molecular-weight heparins administration and prophylactic platelet transfusion as well as preventive measures.

Key words: heparin, thrombocytopenia, diagnosis, treatment.

Nebojša ANTONIJEVIĆ
Institut za kardiovaskularne bolesti
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Tel: 011 361 84 44 / lokal 2331