

## Trombocytopenia prawdopodobnie poheparynowa (HIT) u chorej z guzem serca i zatorem tętnicy płucnej.

### Thrombocytopenia probably heparin-induced in women with tumor of the heart and pulmonary embolism.

Renata Gralec, Małgorzata Dybowska, Paweł Kuca, Janusz Burakowski, Witold Tomkowski

Oddział Intensywnej Terapii Kardiologiczno – Pneumonologicznej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie,  
Kierownik: prof dr hab. med. W. Tomkowski

**Summary:** 43 years old women with tumor of the right ventricle was admitted to ICU due to pulmonary embolism and suspicion for heparin-induced thrombocytopenia. Thrombocytopenia was successfully treated with Arixtra and the patient was qualified for the cardio surgery intervention. Heparin is widely used in treatment and prophylaxis of venous thromboembolism and other diseases. One of the most important adverse effect of treatment with heparin is heparin-induced thrombocytopenia (HIT), which is one of the most frequent drug-induced, immune-mediated type of thrombocytopenia. If it is unrecognized is associated with significant morbidity and mortality. According to our knowledge this is first report of Arixtra usage in patient with suspicion of HIT in Poland.

*Pneumonol. Alergol. Pol. 2006, 74, 216:220*

**Key words:** heparin-induced thrombocytopenia, antiheparin/PF4 antibodies, fondaparinux, pulmonary embolism

#### Wstęp

Heparyna jest lekiem szeroko stosowanym w profilaktyce i leczeniu m.in. żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Jednym z poważniejszych powikłań stosowania heparyn jest małopłytkowość indukowana heparyną (HIT – heparin-induced thrombocytopenia), która jest jedną z częstszych małopłytkowości o podłożu immunologicznym spowodowanych lekami. U każdego chorego otrzymującego heparynę, wystąpienie małopłytkowości wymaga uwzględnienia w diagnostyce różnicowej zespołu HIT. Poniżej przedstawiamy chorobę, u której małopłytkowość była wywołana prawdopodobnie przez heparynę.

#### Opis przypadku

43-letnia pacjentka z chorobą Recklinghausena została przyjęta do sali R z powodu małopłytkowości prawdopodobnie po heparynie stosowanej z powodu zatorowości płucnej. Chora podawała wywiad nowotworowy od 2001 r., kiedy przeprowadzono częściową resekcję lewej dłoni z uzupełniającą chemio- i radioterapię z powodu mięsaka wrzecionowatokomórkowego (sarcoma fusocellulare). W lutym 2004r. w badaniu echokardiograficznym (ECHO) stwierdzono guz prawej komory serca, który leczono operacyjnie. Chora otrzymała kolejną chemioterapię. W czerwcu 2004r. podczas badań kontrolnych stwierdzono zmiany guzowate w płucu prawym, które zostały usunięte chirurgicznie. Po

ponad rocznym okresie zaciśza klinicznego pacjentka była ponownie hospitalizowana w Instytucie Onkologii we wrześniu 2005r. z powodu uwidocznionej w badaniu ECHO wznowy miejscowej guza prawej komory serca. Zastosowano chemioterapię oraz wdrożono profilaktykę przeciwzakrzepową stosując heparynę drobnocząsteczkową (enoksaparyna w dawce 2 razy dziennie 40 mg podskórnie). Chorą przeniesiono do Kliniki Kardiochirurgii celem leczenia operacyjnego.

Dla dokładnej oceny stopnia zaawansowania miejscowego zmiany nowotworowej, wykonano badanie tomokomputerowe (TK) klatki piersiowej w opcji angio, w którym uwidoczniono guz przedniego płata zastawki trójdzielnej zajmujący także nici ścięgniste i /lub przylegający odcinek mięśnia brodawkowego przedniego. Poza tym uwidoczniono masywne zmiany zatorowe w krążeniu płucnym. Skrzepliny były zlokalizowane w tętnicy dolnopłatowej lewej tuż przed podziałem na gałęzie segmentalne oraz w tętnicach segmentów 1, 2 i 3 płata górnego lewego. Materiał zatorowy wypełniał także tętnice oskrzelowe w zakresie płata dolnego prawego.

Zmiana guzowata osiągała w przekroju poprzecznym wymiary 24 x 25mm i długość 12cm, wpuklała się w skurczu do światła prawego przedścionka, natomiast w rozkurczu wypełniała drogę odpływu prawej komory. Balotujący czop nowotworowy i współistniejąca skrzeplina wypełniały światło prawej komory w 50%, a światło zastawki płucnej i pnia płucnego w około 75%. Ponadto

w TK jamy brzusznej stwierdzono zmiany w skórze i w tkance podskórnej powłok jamy brzusznej i klatki piersiowej, które wymagały różnicowania między nerwiakowłókniakami, a zmianami o charakterze przerzutowym.

W badaniach laboratoryjnych z odchyień od normy stwierdzono małopłytkowość z liczbą płytek krwi  $40 \times 10^9 / l$ . W związku tym zredukowano dawkę enoksaparyny z 80mg do 40mg dziennie i przetoczono koncentrat krwinek płytkowych. Z uwagi na dalszy spadek liczby trombocytów do wartości  $10 \times 10^9 / l$  przerwano leczenie heparyną drobnocząsteczkową i odroczone leczenie kardiochirurgiczne.

Podejrzewając małopłytkowość poheparynową, chorą przekazano do Oddziału Intensywnej Terapii Pneumonologiczno-Kardiologicznej IGiChP celem dalszej diagnostyki i leczenia.

Przy przyjęciu do Oddziału stan chorej był średni. W badaniu przedmiotowym z nieprawidłowości stwierdzono: wybroczyny oraz podbiegnięcia krwawe na skórze brzucha i kończyn dolnych, liczne guzki w obrębie tkanki podskórnej oraz głośny szmer skurczowo – rozkurczowy w polu osłuchiwania zastawki tętnicy płucnej z promieniowaniem do szyi.

W morfologii krwi obwodowej stwierdzono niedokrwistość: stężenie hemoglobiny Hb = 9,8g/dl; hematokryt = 28,7%; liczba erytrocytów =  $3,15 \times 10^{12} / l$ ; i małopłytkowość: liczba płytek krwi =  $32,4 \times 10^9 / l$  –  $56 \times 10^9 / l$ . przy prawidłowej liczbie krwinek białych  $9,9 \times 10^9 / l$

Stężenie D–dimeru wynosiło 4423ug/l, zaś aktywność antytrombiny III 138,4%.

Pozostałe wyniki badań biochemicznych oraz parametry gazometryczne były prawidłowe.

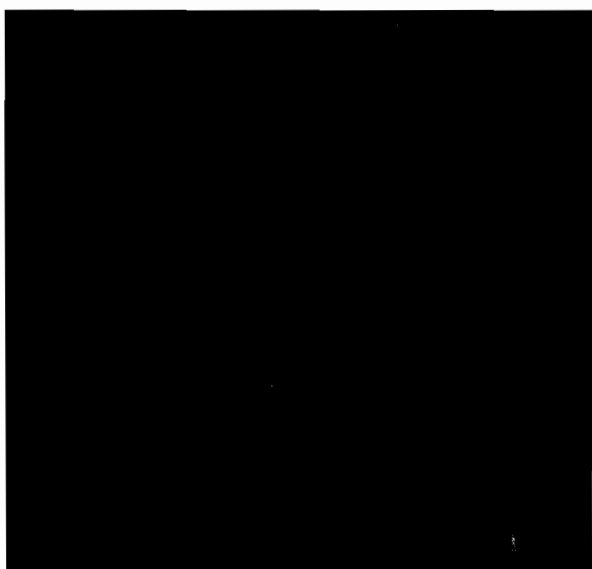
W zapisie EKG przy przyjęciu zarejestrowano odchylenie osi elektrycznej serca w prawo, zaburzenia przewodzenia śródkomorowego pod postacią niepełnego bloku prawej odnogi pęczka Hisa z ujemnymi załamkami P w odprowadzeniach V1-V3.

W badaniu ECHO uwidoczniono powiększoną prawą komorę serca z cechami jej przeciążenia i obecnością ruchomej zmiany wypełniającej prawie całe jej światło (Ryc.1). W surowicy nie wykryto alloprzeciwciał przeciw płytkowych, a stężenia autoprzeciwciał nie udało się oznaczyć z powodu zbyt małej liczby płytek w dostarczonej próbce krwi.

Czas oczekiwania na wynik oznaczenia przeciwciał przeciw kompleksowi heparyno- czynnik płytkowy 4(PF4) wynosił około 3 tyg. Ze względu na silne podejrzenie kliniczne HIT, oraz konieczność leczenia przeciwzakrzepowego zastosowano pentasacharyd krótkodziałający (fondaparinux – preparat Arixtra), kortykosterydy (prednizolon – Fenicort w dawce dobowej 75mg i.v.), a następnie po normalizacji liczby płytek  $100 \times 10^9 / l$  włączono doustne leki przeciwzakrzepowe (acenokumarol). Osiągnięto terapeutyczne wartości INR (international normalized ratio) po 3 dniach leczenia, a liczba pytek krwi wahała się w granicach  $105-135 \times 10^9 / l$ . Na tym etapie otrzymano informację, że próbce krwi chorej nie stwierdzono obecności przeciwciał HIT. Pacjentka została przeniesiona do Kliniki Kardiochirurgii celem leczenia operacyjnego zmiany w prawej komorze serca. Zabieg wykonano uzyskując poprawę stanu pacjentki. Badanie histologiczne usuniętej zmiany wykazało obraz mogący odpowiadać przerzutowi złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych (MPNST – malignant peripheral nerve sheath tumor) do mięśnia serca. Zastosowano kolejny kurs chemioterapii

## Omówienie

Heparyna jest lekiem często stosowanym w profilaktyce i leczeniu między innymi żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej, ostrych zespołów wieńcowych czy zakrzepicy obwodowej. U około 16% chorych leczonych heparyną w szpitalach rozwija się trombocytopenia podczas lub wkrótce po zakończeniu leczenia. Do najczęstszych przyczyn małopłytkowości u pacjentów szpitalnych otrzymujących heparynę należą: chemioterapia



Ryc. 1 Nieprawidłowy twór w obrębie prawej komory wpuklający się do prawego przedsionka – zaznaczony strzałką.  
Pathological tumor in the right ventricle falling into the right atrium

przeciwnowotworowa, posocznica, transfuzje krwi. U niewielkiego (0,5-3%) odsetka pacjentów leczonych heparynami obserwuje się kliniczne cechy małopłytkowości indukowanej heparyną (HIT) a u jeszcze rzadziej HIT udaje się potwierdzić laboratoryjnie obecnością swoistych przeciwciał. (4).

HIT jest jednym z poważniejszych, powikłań stosowania heparyny. Definiuje się ją jako obniżenie liczby płytek krwi w przebiegu leczenia heparyną. Wyróżniamy dwa typy małopłytkowości związanej ze stosowaniem heparyny: HIT-1 i HIT-2 (HIT-T); (Tab. I).

**HIT-1** to łagodna postać zespołu, której mechanizm nie jest do końca jasny, prawdopodobnie małopłytkowość jest spowodowana bezpośrednim oddziaływaniem płytek krwi i heparyny. Występuje u około 10% chorych leczonych heparyną. Charakteryzuje się łagodnym lub skąpoobjawowym przebiegiem z obniżeniem liczby płytek nie większym niż do około 100 tys w mm<sup>3</sup> i nie większym niż 50% wartości wyjściowej, nie jest związany ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowym. Rozwija się wcześniej po zastosowaniu leku (zwykle około 2 doby) nie wymaga odstawienia heparyn.

**HIT-2 HIT-T** (heparin induced thrombocytopenia and thrombosis) należy do częstszych i poważniejszych, trombocytopenii o podłożu immunologicznym spowodowanych lekami. (1) Związana jest z powstawaniem przeciwciał skierowanych przeciwko kompleksowi heparyna-czynnik płytkowy 4 (PF4). Przeciwciała przeciw kompleksowi heparyna-PF4 pojawiają się u nawet 30-50%

pacjentów otrzymujących heparynę, jednak do rozwinięcia zespołu HIT-T dochodzi u najwyżej 3% chorych. Chorzy, u których wystąpi HIT-2 są zagrożeni ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych w przebiegu małopłytkowości. Powikłanie to może wystąpić u 35-70% chorych z HIT-2. (4) W przypadku zastosowania heparyny po raz pierwszy u danego chorego zespół rozwija się po 5-10 dniach, jednakże u pacjentów leczonych heparyną w przeszłości może rozwinąć się już po dobie od podania leku. Małopłytkowość jest zwykle znaczna (liczba płytek obniża się poniżej 100 tys. w mm<sup>3</sup> nawet do 60-30 tys/mm<sup>3</sup>) i obniżenie liczby płytek przekracza 50% wartości wyjściowej. Liczba płytek zaczyna wzrastać po 2-3 dniach od zaprzestania podawania heparyny i ulega normalizacji między 4 a 10 dniem. Przeciwciała znikają z krwi po około 2-3 miesiącach. HIT-2 rozwija się częściej u chorych leczonych heparyną niefrakcjonowaną niż heparyną drobnocząsteczkową. Występuje częściej u pacjentów otrzymujących lek dłużej (10-14 dni) niż u chorych przyjmujących go krócej niż 4 dni, częściej u pacjentów leczonych heparyną ze wskazań chirurgicznych/ortopedycznych niż internistycznych lub ginekologiczno – położniczych, częściej u kobiet niż u mężczyzn. (5) Ponowne stosowanie heparyny (w każdej postaci) u pacjenta z rozpoznaniem zespołu HIT-T jest przeciwwskazane. Pomimo znacznej trombocytopenii krwawienia w przebiegu zespołu są rzadkie. Częściej dochodzi do nieraz groźnych dla życia powikłań zakrzepowo-zatorowych (żylnych i tętniczych)

Tabela 1. Porównanie HIT 1 i 2

Table I. Comparison of HIT 1 and HIT 2.

	HIT -1	HIT -2 małopłytkowość immunologiczna (immunomediata thrombocytopenia)
Objawy/ Symptoms	Wczesnie, 3-4 dzień stosowania, łagodne, odwracalne/ Early, 3-4 days after starting of heparin, symptoms are mild and reversible	Rzadkie (0,1-0,5% chorych leczonych heparyną), ciężkie. Pojawiają się powyżej 5 dni od zastosowania heparyny (rzadziej po heparynach drobnocząsteczkowych), ale nawet już po 24 godz. u osób, które stosowały heparynę w przeszłości / Seldom (0,1-0,5% of patients receiving heparin), severe Occurs at least 5 days after starting heparin (seldom after low molecular weight heparins), but it can occurs within 24 hours by patients already exposed of heparin
Liczba płytek/Platelet count	powyżej 100x10 <sup>9</sup> /More than 100x10 <sup>9</sup>	spada poniżej 100x10 <sup>9</sup> (zwykle 30-60x10 <sup>9</sup> tys) lub o ponad 50% wartości wyjściowej/ Fall below 100x10 <sup>9</sup> (usually 30-60x10 <sup>9</sup> ) or excise 50% of initial patelet count
Zmiany zakrzepowo-zatorowe w czasie leczenia/ Thrombosis diuring heprin treatment	Nie występują / Does not occur	Ciężkie zagrażające życiu / Severe life thretening
Leczenie/Treatment	Na ogół nie wymaga leczenia /Usually is not necessary	Natychmiastowe odstawienie wszystkich heparyn i zastąpienie ich innym lekiem przeciwzakrzepowym /Immediately after suspicion of HIT, discontinuation of all heparin and treatment with an appropriate nonheparin anticoagulant.
Śmiertelność/ mortality	Znikoma/minimally	10-15%

– stąd druga nazwa zespołu HIT-T. Śmiertelność w zespole HIT-2 wynosi 20-30%. U części chorych wczesnym objawem HIT jest oporność na heparynę wyrażająca się koniecznością stosowaniem wysokich dawek heparyny w celu uzyskania terapeutycznego wydłużenia aPTT.

**Mechanizm immunologiczny:** (1) Aktywowane płytki uwalniają z ziarnistości do krwi czynnik płytkowy 4 (PF-4), którego część pozostaje związana na powierzchni płytki. Połączenie heparyny z PF-4 powoduje odślonienie epitopów, które powodują powstawanie przeciwciał (klasy IgG i być może także innych klas) przeciw powstałemu kompleksowi heparyna czynnik płytkowy 4. Przeciwciała przyłączając się do powyższych kompleksów (przez region Fab na powierzchni płytki) powodują aktywację i degranulację trombocytu, co z kolei prowadzi do powstawania zakrzepów.

**Rozpoznanie HIT-2** opiera się na kryteriach klinicznych z laboratoryjnym potwierdzeniem obecności przeciwciał skierowanych przeciw kompleksowi heparyna PF-4 we krwi. Do klinicznych kryteriów HIT-T należą: 1) trombocytopenia definiowana jako obniżenie liczby płytek poniżej  $100 \times 10^9/l$  lub o ponad 50% wartości wyjściowej. 2) wykluczenie innych przyczyn małopłytkowości (zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego-DIC, wstrząs, małopłytkowość autoimmunologiczna) 3) normalizacja liczby płytek po odstawieniu heparyny.

**Diagnostyka laboratoryjna.** Obecność zespołu HIT można potwierdzić laboratoryjnie za pomocą różnych testów. Testy enzymatyczne i fluometria – cytometria przepływowa wykrywają we krwi chorego aktywowane płytki. Test HIPA (heparin-induced platelet aggregation) czyli test aktywacji płytek przez heparynę jest łatwy do wykonania i częsty w użyciu. Test SRA (serotonin-release assay) czyli test uwalniania serotoniny przez płytki, bardziej czuły uważany za złoty standard jest rekomendowany do wykrywania HIT, ale jednocześnie jest dość skomplikowany i do jego wykonania konieczne są świeże płytki krwi (2).

Do wykrywania swoistych przeciwciał skierowanych przeciwko kompleksowi heparyna PF4 służy test ELISA. Jest on najczęściej stosowanym testem w diagnostyce HIT- do jego przeprowadzenia nie jest wymagana obecność świeżych płytek krwi. Za pomocą testu ELISA wykrywa się maksymalnie 10-20% przypadków HIT, ponieważ część przeciwciał skierowanych jest przeciw innym cząstkom takim jak IL-8 czy peptyd-2 aktywujący neutrofile.

Ponadto zastosowanie mają rzadko używane: test agregacji płytek, pomiar uwalniania ADP i ATP. Powyższe metody wymagają dostarczenia do laboratorium świeżych płytek (3).

## Leczenie

HIT -1 nie wymaga leczenia. Leczenie HIT -2 to przede wszystkim natychmiastowe odstawienie wszelkich typów heparyn i zakaz leczenia heparynami w przyszłości, a zarazem wdrożenie innego leczenia przeciwzakrzepowego. Do dyspozycji są 4 leki przeciwzakrzepowe, które nie wywołują krzyżowej reakcji z przeciwciałami HIT: danaparoid – glikozoaminoglikan, lepirudin – rekombinowana hirudyna, argatroban – inhibitor trombiny, fondaparinux – pentasacharyd (Arixtra). Doustny antykoagulant można zastosować u chorego z HIT dopiero, gdy liczba płytek osiągnie co najmniej 100 tys w  $mm^3$  (1). Początkowo stosuje się doustne antykoagulanty DA łącznie z jednym z powyższych leków (zalecany jest około 5 dniowy okres łącznego stosowania leków). Wdrożenie samego DA po odstawieniu heparyny bez okresu przejściowego – łącznego stosowania leków grozi powikłaniami zakrzepowymi (martwica skóry, martwica kończyn). Powikłanie to związane jest ze zmniejszeniem stężenia białka C zanim dojdzie do odpowiedniego obniżenia stężenia protrombiny.

W opisywanym przypadku możliwych było kilka przyczyn małopłytkowości. W diagnostyce różnicowej brano pod uwagę trombocytopenię autoimmunologiczną, trombocytopenię związaną z chemioterapią, małopłytkowość „ze zużycia” (spowodowaną guzem serca i związanym z nim skrzepem lub wtórną do zatoru tętnicy płucnej). Potencjalnie najgroźniejsze następstwa dla chorej kwalifikowanej do leczenia kardiochirurgicznego niosła ze sobą małopłytkowość związana ze stosowaniem heparyny o podłożu immunologicznym. Podejrzenie zespołu HIT-T, z uwagi na groźne następstwa zatorowo-zakrzepowe, zobowiązuje do odstawienia leczenia heparyną jeszcze przed otrzymaniem wyników badań laboratoryjnych. Tak też się stało w naszym przypadku. Problemem pozostaje konieczność wdrożenia innego leczenia przeciwzakrzepowego lekiem skutecznym, bezpiecznym a zarazem nie dającym krzyżowych reakcji z przeciwciałami HIT. W Polsce do dyspozycji mamy praktycznie tylko fondaparinox (Arixtra) i lepirudyn. Wzrost liczby płytek do  $100 \text{tys}/mm^3$  pozwolił wkroczyć z doustnym antykoagulantem.

W opisywanym przypadku etiologia małopłytkowości pozostaje niejasna. Nie wykryto obecności przeciwciał HIT co czyni rozpoznanie mniej prawdopodobnym, ale nie wyklucza go całkowicie. Wg naszej wiedzy opisany przypadek jest pierwszym w Polsce, w którym zastosowano Arixtrę w leczeniu HIT-T.

### **Piśmiennictwo**

1. Franchini M. Heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Thromb J.* 2005 Oct 4;3:14.
2. Tazzari P.L., Ricci F., Vitale M., Malferrari F., Salama A., Schwind P., Conte R. Heparin-induced thrombocytopenia: detection of antiheparin/PF4 antibodies by means of heparin/PF4-coated beads and flow cytometry *Transfusion Medicine* 12, 193-198..
3. Poley S, Mempel W. Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: advantages of a functional flow cytometric test in comparison to the heparin-induced platelet-activation test. *Eur J Haematol* 2001; 66: 253–262
4. Laber DA, Martin ME. Etiology of thrombocytopenia in all patients treated with heparin products. *Eur J Haematol* 2005; 75: 101–105.
5. Warkentin TE, Heparin-induced Thrombocytopenia: *Dis Mon* 2005; 51: 141-149.

Wpłynęła: 6.02.2006  
Adres: Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa