

Małopłytkowość indukowana heparyną w przebiegu leczenia masywnej zatorowości płucnej u kobiety z kardiomiopatią rozstrzeniową skutecznie leczona fondaparynuksiem – opis przypadku

Heparin-induced thrombocytopenia in a patient with massive pulmonary embolism and dilated cardiomyopathy, successfully treated with fondaparinux – a case report

Anna Nowicka¹, Magdalena Kandziora², Katarzyna Szymanowska¹, Marek Michalski², Anna Piątkowska², Wojciech Biegalski², Rafał Dankowski¹, Kajetan Poprawski¹, Michał Wierzchowiecki¹

¹ Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Oddział Kardiologii, Szpital im. F. Raszei, Poznań

Abstract

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a potentially serious complication of heparin treatment, rarely observed in cardiological wards. We present a case of a 38-year-old woman with dilated cardiomyopathy and massive pulmonary embolism treated with alteplase and unfractionated heparin. On 12th day an unexpected fall in platelet count was observed, without new signs of thrombosis. The HIT type II was diagnosed. Patient was treated effectively and safely by 7.5 mg of fondaparinux given subcutaneously once daily for 10 days.

Key words: thrombocytopenia, heparin, pulmonary embolism

Kardiologia Polska 2008; 66: 1306-1308

Małopłytkowość indukowana heparyną (ang. *heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) jest powikłaniem stosunkowo rzadko obserwowanym na oddziałach kardiologicznych, obarczonym dużym ryzykiem powikłań zakrzepowych. Poniżej przedstawiamy przypadek chorej z kardiomiopatią rozstrzeniową, u której HIT wystąpiła w przebiegu leczenia masywnej zatorowości płucnej i była skutecznie leczona fondaparynuksiem.

Opis przypadku

Kobieta 38-letnia została przyjęta do Kliniki Kardiologii z objawami wstrząsu kardiogenego, z dusznością spoczynkową i nasilonymi objawami niewydolności prawokomorowej. Przed 3 miesiącami była po raz pierwszy hospitalizowana z powodu wystąpienia objawów niewydolności serca. Rozpoznano kardiomiopatię rozstrzeniową. W trakcie leczenia szpitalnego miał miejsce incydent niedokrwienia mózgu z przejściowym niedowładem połowicznym prawostronnym i afazją mieszaną. Ponownie była

hospitalizowana przed miesiącem z powodu nasilenia objawów niewydolności serca. Przyjmowała karwedilol, cyla-zapryl, furosemid, spironolakton, simwastatynę i kwas acetylosalicylowy.

W chwili przyjęcia do Kliniki stwierdzano u chorej tachykardię 140/min, masywne obrzęki kończyn dolnych, wodobrzusze, powiększenie wątroby, przepętnienie żył szyjnych. W badaniu EKG stwierdzono rytm zatokowy 140/min, prawogram, blok lewej odnogi pęczka Hisa, pojedyncze pobudzenia dodatkowe komorowe. Stężenie dimeru D wynosiło 6,547 µg/ml (norma 0–0,5), poziom troponiny I był prawidłowy. W badaniu echokardiograficznym przezklatkowym: LVEDd wynosił 67 mm, RVEDd – 52 mm (pomiar w projekcji 4-jamowej), SPAP – 70 mmHg, frakcja wyrzutowa lewej komory (EF) 10%; w prawej tętnicy płucnej widoczna skrzepina; w świetle pnia tętnicy płucnej, prawym przedsionku i prawej komorze stwierdzono samoistne kontrastowanie krwi. Lewa komora wykazywała uogólnioną hipokinezę.

Na podstawie powyższych danych rozpoznano masywną zatorowość płucną. Zastosowano leczenie trombolitycz-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Nowicka, Uniwersytet Medyczny, ul. Fredry 10, 61-701 Poznań, tel.: +48 61 854 60 31, e-mail: anowicka@ump.edu.pl

Praca wpłynęła: 22.04.2008. Zaakceptowana do druku: 07.05.2008.

ne alteplazą (bolus 10 mg, a następnie 90 mg *i.v.* przez 120 min) oraz włączono heparynę niefrakcjonowaną (UFH) (bolus 3000 j. *i.v.*) oraz wlew dobutaminy w dawce 5 µg/kg/min. Po upływie 2 godz. uzyskano poprawę stanu klinicznego, powrót tętna na obwodzie, zmniejszenie duszności. Rozpoczęto wlew UFH w dawce 1000 j./godz. W kolejnych dniach obserwowano powolną poprawę stanu ogólnego, stopniowe ustępowanie obrzęków, jednak nadal z uwagi na niskie wartości ciśnienia tętniczego konieczne było podawanie katecholamin. Kontynuowano wlew UFH pod kontrolą aPTT, monitorując liczbę płytek. W 12. dobie stwierdzono spadek liczby pytek do 84, a następnie do $26 \times 10^9/l$, rozpoznano HIT, przerwano wlew UFH i zastąpiono ją fondaparynuksiem w dawce 7,5 mg s.c. na dobę. Nie obserwowano objawów świeżej zakrzepicy tętniczej i żylniej. W kolejnych dniach liczba płytek wzrastała i wynosiła odpowiednio 43 – 56 – 88 – 146 $\times 10^9/l$. W 5. dniu leczenia fondaparynuksiem przy liczbie płytek $167 \times 10^9/l$ podano pierwszą dawkę acenokumarolu 4 mg, w kolejnym dniu 4 mg, a następnie, po ustabilizowaniu INR na poziomie 2–3, podawano dawkę 2 mg/dobę. Leczenie fondaparynuksiem stosowano łącznie przez 10 dni. Stan chorej poprawił się, duszność ustąpiła, uzyskano stabilizację układu krążenia, co pozwoliło na odstawienie katecholamin, liczba płytek była w granicach normy. W kontrolnym badaniu echokardiograficznym stwierdzono: LVEDd 66 mm, RVEDd 38 mm, SPAP 35 mmHg, EF 15%, uogólniona hipokineza lewej komory.

Chorą wypisano do domu po 33 dniach leczenia, w stanie ogólnym dobrym, w II klasie czynnościowej wg NYHA.

Omówienie

Małopłytkowość indukowana heparyną jest powikłaniem polekowym o podłożu immunologicznym. Częstość występowania HIT szacowana jest na 0,1–5% i zależy od rodzaju stosowanej heparyny [wołowa UFH > wieprzowa UFH > heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH)] oraz charakterystyki klinicznej chorego (chorzy po zabiegach chirurgicznych > chorzy niechirurgiczni > kobiety w ciąży). U chorych leczonych UFH z powodu żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej ryzyko wystąpienia HIT wynosi ok. 1% [1]. Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu małopłytkowości (zmniejszenie liczby płytek >50% wartości wyjściowej lub poniżej $<100 \times 10^9/l$) u chorych leczonych heparyną przez minimum 5 dni. Zmniejszenie liczby płytek obserwowane jest zazwyczaj pomiędzy 5. a 10. dniem leczenia, ale może wystąpić wcześniej, zwłaszcza u osób, które były leczone heparyną w ciągu ostatnich 100 dni. Małopłytkowości towarzyszy wzmożona aktywność prokoagulologiczna osocza. Obraz kliniczny jest bardzo różnorodny, dominują objawy zakrzepicy żylniej i tętniczej: zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej, martwica skóry, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu, zakrzepica tętnic kończyn dolnych, uogólniona reakcja alergiczna, rzadko krwawienie i rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC) [1, 2].

Duże ryzyko zakrzepów żylnych i tętniczych wynika ze zmian w układzie krzepnięcia, które zachodzą pod wpływem indukowanych przez heparynę specyficznych przeciwciał.

Heparyna łączy się z czynnikiem płytkowym-4 (PF4). Stopień łączenia zależy między innymi od długości łańcuchów i ciężaru cząsteczkowego heparyn. Czynniki PF4 jest niewielkim białkiem uwalnianym z płytkowych ziarnistości alfa, znajdującym się na powierzchni płytek i komórek śródbłonna. Po utworzeniu kompleksu PF4-heparyna, cząsteczka PF4 zmienia konfigurację, odstawiając na swojej powierzchni neoepitopy stymulujące powstanie przeciwciał. Przeciwciała przeciw kompleksom heparyna-PF4 należą głównie do klasy IgG i nazywane są niekiedy przeciwciałami HIT. W kolejnym etapie dochodzi do powstania dużych kompleksów heparyna-PF4-IgG, które łączą się z płytkami za pomocą receptorów błonowych Fcγ II dla domeny Fc przeciwciał IgG. Powoduje to aktywację i agregację płytek, małopłytkowość, a także uruchomienie mechanizmów prozakrzepowych i stymulację syntezy trombiny. Przeciwciała IgG reagują także z PF4 na powierzchni śródbłonna, powodując jego uszkodzenie i zwiększając dalej prawdopodobieństwo zakrzepów [3, 4]. Ryzyko zakrzepicy jest wysokie i wynosi 30–75%.

W opisanym przypadku nie obserwowano objawów świeżej zakrzepicy, udało się utrzymać efekty leczenia zatorowości płucnej, która była powodem włączenia heparyny. Z powodu niedostępności testów nie oznaczono przeciwciał przeciw kompleksom heparyna-PF4. Z drugiej strony, wyniki testów są często niejednoznaczne i nie należy na ich podstawie odwlekać decyzji terapeutycznych. Przede wszystkim trzeba przerwać podawanie heparyny, dotyczy to także LMWH, stosowania cewników heparynizowanych oraz przepłukiwania heparyną kaniuli żylnych i tętniczych. Przeciwwskazane jest podawanie doustnych antykoagulantów aż do momentu wzrostu liczby płytek. Pochodne kumaryny pogłębiają stan nadkrzepliwości przez dalsze obniżenie stężenia białka C i S.

W leczeniu HIT zaleca się bezpośrednio inhibitory trombiny (lepirudyna, agrotroban) [1, 5]. W prezentowanym przypadku podaliśmy fondaparynuks, zarejestrowany jako lek stosowany w zapobieganiu i leczeniu żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej. Fondaparynuks jest syntetycznym pentasacharydem, który łączy się z antytrombiną, powodując jej zmianę konformacyjną i tworzenie kompleksu z czynnikiem Xa. W kompleksie tym czynnik Xa traci aktywność. Zależnie od dawki fondaparynuks hamuje powstawanie trombiny i tworzenie zakrzepu. Wydalany jest przez nerki w postaci niezmienionej. Po wstrzyknięciu podskórnym jego biodostępność wynosi 100%, a czas półtrwania 17 godz., dzięki czemu może być podawany raz na dobę. Leczenie nie wymaga kontroli laboratoryjnej. Fondaparynuks nie wiąże się z PF4 i nie reaguje krzyżowo z przeciwciałami odpowiedzialnymi za wystąpienie HIT, może więc być stosowany w leczeniu zakrzepic w przebie-

gu HIT [6]. Pojedyncze doniesienia oraz nasze doświadczenie potwierdzają jego skuteczność [7–9].

W najnowszych zaleceniach ESC dotyczących leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST fondaparynuks jest rekomendowany przy wyborze strategii zachowawczej z uwagi na najkorzystniejszy stosunek skuteczności do bezpieczeństwa terapii (klasa zaleceń I A). Zalecana dawka wynosi 2,5 mg/dobę, w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym [10].

W omawianym przypadku, u kobiety z masywną zatorowością płucną i HIT, ze względu na wyjątkowo wysokie ryzyko zakrzepicy i pogorszenia przepływu w krążeniu płucnym zdecydowano o włączeniu fondaparynuksu w dawce terapeutycznej 7,5 mg/dobę. Nie obserwowano powikłań krwotocznych.

Piśmiennictwo

1. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 311S-337S.
2. Warkentin T E. Think of HIT. *Haematology* 2006; 406-14.
3. Jang IK, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis. *Circulation* 2005; 111: 2671-83.
4. Woszczyk D. Molekularne podłoże małopłytkowości indukowanej heparyną; nowe możliwości terapii. *Chirurgia Polska* 2006; 8: 89-94.
5. Bauer KA. New anticoagulants. *Hematology* 2006; 450-6.
6. Zawilska K. Najnowsze trendy w postępowaniu w żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej. *Przew Lek* 2007; 2: 39-44.
7. Holtan SG, Knox SK, Teffer A. Use of fondaparinux in a patient with antiphospholipid antibody syndrome and heparin-associated thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1632-4.
8. Kućwicz-Czech E, Kaczmarek J, Podwieska E, et al. Trombocytopenia indukowana heparyną (HIT) jako powikłanie operacyjnego leczenia choroby niedokrwiennej serca – opis przypadku. *Kardiochir Torakochir Pol* 2006; 3: 64-7.
9. Harenberg J, Jorg I, Fenyvesi T. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia with fondaparinux. *Haematologica* 2004; 89: 1017-8.
10. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST. *Kardiol Pol* 2007; 65: 901-67.