

| | | |
|--|--|---|
| e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i> | Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com |  |
|--|--|---|

Heparin-induced thrombocytopenia: pathophysiology, diagnosis and treatment

Agnė Norbutaitė¹

¹*Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Heparin-induced thrombocytopenia is a rare but dangerous complication of heparin therapy. It is caused by IgG antibodies, which form against platelet factor 4 and heparin complexes. IgG antibodies usually form after 5-14 days of heparin use. The binding of the antibodies causes activation of platelets and a hypercoagulable state, which can lead to the development of life-threatening arterial and venous thrombosis. It is recommended to use 4T's scoring system to predict the clinical likelihood of heparin-induced thrombocytopenia. Laboratory tests should be performed to confirm the diagnosis. If heparin-induced thrombocytopenia is suspected, all forms of heparin should be discontinued immediately and alternative anticoagulation should be initiated in order to prevent thrombotic sequelae. It is important to recognise heparin-induced thrombocytopenia early, because it is a potentially life-threatening condition.

Keywords: heparin, heparin-induced thrombocytopenia, thrombocytopenia, thrombosis.

Heparino indukuota trombocitopenija: patofiziologija, diagnostika ir gydymas

Agnė Norbutaitė¹

¹*Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva*

Santrauka

Heparino indukuota trombocitopenija – tai retai pasitaikanti, tačiau pavojinga komplikacija, atsirandanti dėl heparino ar mažos molekulinės masės heparinų vartojimo. Dažniausiai kliniškai ši patologija pasireiškia trombocitopenija ir gali progresuoti į arterines bei venines trombozes. Ligos patofiziologijoje svarbiausią vietą užima organizme susidarę IgG antikūnai prieš trombocitų faktoriaus 4 ir heparino kompleksus. IgG antikūnai dažniausiai susiformuoja per 5-14 dienų nuo heparino vartojimo pradžios. Dėl susidariusių antikūnų ir kompleksų prisijungimo yra aktyvuojami trombocitai ir sukeliama hiperkoaguliacinė būklė, kuri gali baigtis pavojingų gyvybei trombozių išsivystymu. Įtarus heparino indukuotą trombocitopeniją, rekomenduojama įvertinti jos klinikinę tikimybę naudojantis 4T skale, o diagnozės patvirtinimui atlikti laboratorinius antikūnų tyrimus. Norint išvengti tromboembolinių komplikacijų, būtina iškart nutraukti visų heparino formų vartojimą ir paskirti alternatyvų antikoaguliacinį gydymą. Heparino indukuota trombocitopenija gali būti gyvybei pavojinga būklė, todėl svarbu ją laiku atpažinti ir pradėti gydyti.

Raktažodžiai: heparinas, heparino indukuota trombocitopenija, trombocitopenija, trombozė.

1. Įvadas

Nuo heparino atradimo laboratorijoje praėjo jau daugiau nei šimtas metų, tačiau, nepaisant to, kokia plati šiandien yra vaistų pasiūla, klinikinėje praktikoje neretai pasitaiko tokios situacijos, kuriose heparinas išlieka pirmo pasirinkimo medikamentu. Dažniausiai minimos palankios heparino farmakologinės savybės yra greita veikimo pradžia, lengvas monitoravimas ir galimybė nutraukti heparino antikoaguliacinį poveikį antidotu. Tokios savybės ir nulemia tai, kad heparinas bei jo derivatai, mažos molekulinės masės heparinai, tam tikrose situacijose, renkantis antikoaguliacinį gydymą, nukonkuruoja kitus preparatus [1,2]. Jie vartojami ir antikoaguliaciniam gydymui, ir profilaktikai esant įvairioms medicininėms būklėms, todėl labai svarbu žinoti ir galimas jų vartojimo komplikacijas. Dažniausiai pasitaiko hemoraginės, tačiau galimos ir nehemoraginės komplikacijos, iš kurių viena kliniškai reikšmingiausių yra heparino indukuota trombocitopenija (HIT). Tai yra reta, tačiau gyvybei pavojinga patologija, kuri pasireiškia sumažėjusiu trombocitų kiekiu ir hiperkoaguliacine būkle, galinčia progresuoti į tromboemboliją. Heparinas ir mažos molekulinės masės heparinai yra tarp dažniausiai pasaulyje skiriamų vaistų, todėl svarbu mokėti HIT atpažinti, diagnozuoti ir gydyti [2–4].

2. Etiologija ir patofiziologija

Trombocitų alfa granulėse yra randamas trombocitų faktorius 4 (PF4), kurio dideli kiekiai išsiskiria, kai trombocitai yra aktyvuojami. Normaliai plazmoje PF4 baltymo kiekis yra labai nedidelis, vos aptinkamas, tačiau suleidus heparino, PF4 koncentracija plazmoje gali

padidėti net iki 15-30 kartų. Išsiskyręs teigiamą krūvį turintis PF4 jungiasi su neigiamą krūvį turinčiu heparinu ir susidaro PF4-heparino kompleksai, kurie yra imunogeniški, atpažįstami kaip antigenai [2]. Veikiant imuninei sistemai, per 5 – 14 dienų žmogaus organizme prieš PF4-heparino kompleksus susiformuoja IgG antikūnai. Rečiau gali susiformuoti su HIT susiję IgM bei IgA klasės antikūnai, tačiau dažniausiai jie nėra kliniškai reikšmingi [3,5,6]. IgG antikūnai paprastai išlieka organizme iki 90-120 dienų. Susidarę IgG antikūnai jungiasi su PF4-heparino kompleksais ir aktyvuoja trombocitus per jų FcγRIIA receptorius, dėl to išskiriama dar daugiau PF4 baltymo, susidaro trombocitų agregatai, taip pat išsiskiria protrombotiniai junginiai, skatinamas trombino, audinių faktoriaus ir galiausiai trombo susidarymas [6].

2.1 HIT tipai

HIT yra skirstoma į I tipo ir II tipo:

- 1) I tipo – lengva trombocitopenija, trombocitų skaičius paprastai nebūna mažesnis nei $100 \times 10^9/l$. Būdinga ankstyva pradžia, dažniausiai per pirmas kelias gydymo dienas. I tipo HIT yra neimuninės kilmės, spontaniškai regresuoja net ir tęsiant gydymą heparinu. I tipo HIT yra dažnesnė, ji nustatoma 10-30% visų pacientų, gydytų heparinu [7,8].
- 2) II tipo – sunkesnė trombocitopenija, dažniausiai atsiranda po 5 – 14 dienų nuo gydymo heparinu pradžios, trombocitų skaičius paprastai būna mažesnis nei $100 \times 10^9/l$ arba sumažėja daugiau nei 50% nuo pradinio trombocitų skaičiaus. II tipo HIT nustatoma rečiau, jos dažnis siekia 0.5-5% tarp pacientų, gydytų heparinu. II tipo HIT

yra imuninės kilmės, dažniau susijusi su trombozėmis ir sunkiomis komplikacijomis [7,8]. Rizikos faktoriai išsivystyti II tipo HIT nėra visiškai aiškūs, tačiau atlikus tyrimus pastebėta, kad moterims HIT nustatoma dvigubai dažniau negu vyrams, taip pat dažniau HIT išsivysto vyresniems nei 40

metų pacientams. Įtakos HIT išsivystymui gali turėti ir ilgesnė gydymo trukmė bei tai, koks medikamentas buvo naudotas, kadangi nustatyta, jog net iki 5 – 10 kartų dažniau HIT išsivysto po gydymo heparinu, lyginant su mažos molekulinės masės hepariniais [8–11].

1 lentelė. 4T skalė HIT tikimybei įvertinti [13].

| 4T požymiai | 2 balai | 1 balas | 0 balų |
|---|---|--|---|
| Trombocitopenija (<i>Thrombocytopenia</i>) | PLT sumažėja >50% ir PLT nadiras $\geq 20 \times 10^9$ /l | PLT sumažėja 30-50% arba PLT nadiras 10-19 $\times 10^9$ /l | PLT sumažėja <30 % arba PLT nadiras < 10×10^9 /l |
| Laikas, per kurį sumažėjo PLT (<i>Timing of platelet count fall</i>) | Aiški pradžia tarp 5-10 d. nuo heparino vartojimo pradžios arba PLT sumažėjimas ≤ 1 d. (jei heparinas vartotas per pastarąsias 30 dienų) | Pradžia >10 dienų arba PLT mažėjimo pradžia neaiški (pvz. PLT neįvertinti) arba PLT sumažėjimas ≤ 1 d. (jei heparinas vartotas per pastarąsias 31-100 dienų) | PLT kiekis sumažėja per ≤ 4 d. nuo heparino vartojimo pradžios ir heparinas anksčiau nenaudotas arba naudotas seniai (>100 d.) |
| Trombozinis įvykis arba kitos komplikacijos (<i>Thrombosis or other sequelae</i>) | Nauja trombozė (patvirtinta); odos nekrozė; ūmi sisteminė reakcija po nefrakcionuoto heparino intraveninės injekcijos | Progresuojanti ar rekurentinė trombozė; odos pažeidimai (eritematoziniai) be nekrozės; įtariama trombozė (nepatvirtinta) | Nėra |
| Kitos trombocitopenijos priežastys (<i>Other causes for thrombocytopenia</i>) | Nėra | Galima | Nustatyta |

HIT tikimybė:

0-3 balai – maža

4-5 balai – vidutinė

6-8 balai – didelė

3. Klinikinis pasireiškimas**3.1 Pasireiškimo laikas**

Pagal pasireiškimo laiką yra išskiriami 3 HIT tipai – greita, tipiška ir uždelsta HIT. 60% pacientų pasireiškia tipiška HIT, kai trombocitų sumažėjimas įvyksta praėjus 5-14 dienų nuo heparino vartojimo pradžios. 30% atvejų būna greita HIT, kai trombocitopenija atsiranda per pirmą parą, iškart po heparino pavartojimo. Manoma, kad toks greitas atsakas gali būti susijęs su anksčiau, per paskutines 100 dienų, vartotu heparinu ir išlikusiais antikūnais. Likusiai nedidelei pacientų daliai pasireiškia uždelsta HIT, kurią reikia įtarti, jei pacientui nustatoma trombocitopenija praėjus 1-3 savaitėms nuo heparino vartojimo [3,12].

3.2 Trombocitopenija

Pagrindinė klinikinė HIT išraiška yra trombocitopenija. Po heparino vartojimo trombocitų skaičius greitai sumažėja, daugumai pacientų jis būna mažesnis nei $150 \times 10^9/l$, kartais sumažėjimas siekia 50% ir daugiau, lyginant su pradiniu trombocitų skaičiumi [3].

3.3 Arterinės ir veninės trombozės

Nors pagrindinis HIT požymis yra trombocitopenija, HIT gali komplikuotis ir

gyvybei pavojingomis arterinėmis ar veninėmis trombozėmis. Dažniau yra stebimos veninės trombozės, tokios kaip giliųjų venų trombozė ir plaučių embolija, tačiau galimos ir arterinės trombozės, tokios kaip išeminė galūnės nekrozė, mezenterinė išemija, ūmus miokardo infarktas ar insultas [2,3].

4. Diagnostika**4.1 HIT tikimybės įvertinimas**

HIT diagnozuojama atlikus klinikinį įvertinimą ir laboratorinius tyrimus. Literatūroje galima rasti kelias skirtingas balų sistemas, kuriomis naudojantis yra siūloma įvertinti klinikinę HIT tikimybę. Labiausiai paplitusi yra 4T skalė (1 lentelė), kurioje yra vertinami 4 požymiai: 1) trombocitopenija; 2) laikas, per kurį sumažėjo trombocitų kiekis; 3) trombozinis įvykis, arba kitos komplikacijos; 4) kitos galimos trombocitopenijos priežastys. Kiekvienas kriterijus įvertinamas nuo 0 iki 2 balų ir pagal surinktą balų sumą pacientas įvertinamas kaip turintis mažą, vidutinę arba didelę HIT riziką [13]. Jei nustatoma vidutinė arba didelė rizika, būtina toliau tirti pacientą ir atlikti laboratorinius tyrimus [3].

4.2 Laboratoriniai tyrimai

Diagnozuojant HIT gali būti atliekami dviejų tipų laboratoriniai tyrimai: imunologiniai

antikūnų tyrimai ir funkciniai mėginiai. Dažniausiai yra atliekamas imunologinis ELISA (angl. enzyme-linked immunosorbent assay) tyrimas, kuriuo nustatomi specifiniai antikūnai, susidarę prieš heparino-PF4 kompleksus. Kiti paminėti funkciniai mėginiai gali būti atliekami norint nustatyti trombocitų aktyvaciją, kurią sukelia antikūnai ir heparino-PF4 kompleksai, tačiau šie tyrimai užima daug laiko, yra brangūs ir ne visos laboratorijos turi galimybę juos atlikti [14].

5. Gydymas

5.1 Heparino nutraukimas

Jeigu pacientui įtariama HIT, pirmiausia būtina iškart nutraukti visų formų heparino vartojimą, negalima naudoti heparino net ir kateterių plovimui ir taip pat reikėtų atsakyti heparinu dengtų kateterių [15]. Svarbu žinoti ir tai, kad vien tik heparino nutraukimas nėra pakankama prevencinė priemonė, kad būtų išvengta trombozinių įvykių, todėl reikia pradėti antikoaguliacinį gydymą kitais vaistais, kurie sumažintų suintensyvėjusią trombino gamybą organizme ir tromboembolinių komplikacijų riziką [6,15].

5.2 Varfarinas

Kitas labai dažnai klinikinėje praktikoje vartojamas antikoaguliantas varfarinas yra nerekomenduojamas kaip galima alternatyva heparinui HIT atveju. Įtariant ar diagnozavus HIT, varfarinas neturėtų būti skiriamas bent jau tol, kol trombocitų skaičius yra mažesnis nei $150 \times 10^9/l$, kadangi, paskyrus varfariną ir esant mažam trombocitų skaičiui, labai padidėja varfarino sukeltos veninės galūnių gangrenos rizika. Jeigu HIT diagnozavimo metu pacientui

jau buvo pradėta varfarino terapija, rekomenduojama skirti vitamino K, kad būtų panaikintas varfarino poveikis [3,15,16].

5.3 Trombocitų masės transfuzijos

Nepaisant to, kad HIT gali pasireikšti labai ryškia trombocitopenija, spontaniniai kraujavimai yra nebūdingi ir trombocitų masės transfuzijos yra nerekomenduojamos, nes pastebėta, jog pacientams su HIT tai dažniausiai tik dar labiau padidina trombozių riziką. Rekomendacijose nurodoma, kad pacientams su HIT ir labai ryškia trombocitopenija trombocitų masės transfuzijas būtų galima atlikti tik tokiu atveju, jeigu pacientas kraujuoja arba jam būtina atlikti invazinę procedūrą, kuri turi didelę kraujavimo riziką [15].

5.4 Alternatyvūs heparinui antikoaguliantai

Pacientams, kuriems įtariama arba diagnozuojama HIT, reikia skirti alternatyvius antikoaguliantus, kurie būtų greito veikimo ir sutrikdytų koaguliacijos kaskadą veikdami trombiną arba Xa faktorių. Tinkamiausio vaisto parinkimas turėtų būti individualizuotas, atsižvelgiant į pacientą, jo organų funkciją, kokiomis ligomis jis serga, kokios intervencijos yra planuojamos ir kokia galima kraujavimo rizika. Dažniausiai tarp rekomenduojamų antikoaguliantų HIT gydymui yra nurodomi argatrobanas, danaparoidas, bivalirudinas. Kai kuriuose tyrimuose HIT gydymui yra siūlomas ir fondaparinuxas bei naujieji geriamieji antikoaguliantai (rivaroksabanas, dabigatranas ir apiksabanas). Vis dėlto, ne visi paminėti vaistiniai preparatai yra prieinami kiekvienoje šalyje, todėl renkantis antikoaguliantą būtina atsižvelgti ir į vaistų prieinamumą bei tai, kokios

vaisto indikacijos yra patvirtintos, kadangi jos gali skirtis priklausomai nuo šalies [7,15,17–20].

6. Apibendrinimas ir išvados

Heparino indukuota trombocitopenija yra reta, tačiau pavojinga būklė, kurią gali sukelti heparino ir mažos molekulinės masės heparinų vartojimas. Ši patologija dažniausiai pasireiškia trombocitopenija, bet gali komplikuotis pavojingomis arterinėmis ir veninėmis trombozėmis. Nustačius trombocitopeniją pacientams, vartojantiems bet kokios formos hepariną, būtina įvertinti heparino indukuotos trombocitopenijos tikimybę ir, jeigu reikia, nutraukti heparino vartojimą bei skirti alternatyvų antikoaguliacinį gydymą.

Literatūra

1. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J Haematol.* 2008 Jun;141(6):757–63.
2. Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2017 May 25;129(21):2864–72.
3. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review. *Journal of the American College of Cardiology.* 2016 May 31;67(21):2519–32.
4. Nicolas D, Nicolas S, Hodgens A, Reed M. Heparin Induced Thrombocytopenia. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Mar 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482330/>
5. Warkentin TE, Sheppard J-AI, Moore JC, Moore KM, Sigouin CS, Kelton JG. Laboratory testing for the antibodies that cause heparin-induced thrombocytopenia: how much class do we need? *J Lab Clin Med.* 2005 Dec;146(6):341–6.
6. McKenzie SE, Sachais BS. Advances in the pathophysiology and treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Current opinion in hematology.* 2014 Sep;21(5):380.
7. Gruel Y, De Maistre E, Pouplard C, Mullier F, Susen S, Rouillet S, et al. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020 Apr;39(2):291–310.
8. Patriarcheas V, Pikoulas A, Kostis M, Charpidou A, Dimakakos E. Heparin-induced Thrombocytopenia: Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Cureus* [Internet]. [cited 2021 Feb 16];12(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7179984/>
9. Warkentin TE, Sheppard J-AI, Sigouin CS, Kohlmann T, Eichler P, Greinacher A. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2006 Nov 1;108(9):2937–41.
10. Pd S, Rd H, F M, Ay Y, J L. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism [Internet]. Vol. 122, *The American journal of medicine. Am J Med;* 2009 [cited 2021 Feb 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19682670/>
11. Smythe MA, Koerber JM, Mattson JC. The incidence of recognized heparin-induced

- thrombocytopenia in a large, tertiary care teaching hospital. *Chest*. 2007 Jun;131(6):1644–9.
12. Fathi M. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Identification and treatment pathways. *Glob Cardiol Sci Pract* [Internet]. [cited 2021 Mar 7];2018(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6062760/>
 13. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost*. 2006 Apr;4(4):759–65.
 14. Bakchoul T, Zöllner H, Greinacher A. Current insights into the laboratory diagnosis of HIT. *Int J Lab Hematol*. 2014 Jun;36(3):296–305.
 15. Linkins L-A, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al. Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e495S-e530S.
 16. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia-associated thrombosis: from arterial to venous to venous limb gangrene. *J Thromb Haemost*. 2018 Nov;16(11):2128–32.
 17. Barlow A, Barlow B, Reinaker T, Harris J. Potential Role of Direct Oral Anticoagulants in the Management of Heparin-induced Thrombocytopenia. *Pharmacotherapy*. 2019 Aug;39(8):837–53.
 18. Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, Shivakumar S, Manji RA, Wells PS, et al. Rivaroxaban for treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia study. *J Thromb Haemost*. 2016 Jun;14(6):1206–10.
 19. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Identification and treatment pathways [Internet]. [cited 2021 Mar 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6062760/#ref-9>
 20. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3360–92.