

RAZVOJ HEPARINOM INDUCIRANE TROMBOCITOPENIJE 24 GODINE NAKON POČETKA KRONIČNE HEMODIJALIZE

BRUNA BRUNETTA GAVRANIĆ, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ I PETAR KES

Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Heparinom inducirana trombocitopenija tip II (HIT) je relativno česta nuspojava terapije heparinom, a može biti uzrokom značajnog morbiditeta i mortaliteta. Heparin se rutinski primjenjuje tijekom hemodijalize, ali način primjene je drugačiji nego u općoj bolničkoj populaciji: doze su manje i ne primjenjuju se svaki dan već svaki drugi-treći dan. U literaturi ima vrlo malo podataka o prezentaciji HIT-a u odnosu na početak programa kronične hemodijalize. Većina bolesnika razvila je HIT tijekom prve godine kronične hemodijalize (prosjeck 61 dan; raspon 5-390 dana). Kasnije od prosječnih 5-14 dana od početka primjene heparina, kao što je slučaj u općoj bolničkoj populaciji. Niti jedan bolesnik nije razvio HIT nakon 10 godina programa kronične hemodijalize.

Prikazujemo slučaj 70-godišnje bolesnice koja je razvila HIT nakon 24 godina kronične hemodijalize i primjene heparina. HIT se prezentirao trombocitopenijom, dispnejom, bolovima u prsištu i vrućinom nakon početka hemodijalize, te trombozom femoralne vene. Nakon promjene antikoagulantne terapije u fondaparinux povisio se broj trombocita i bolesnica više nije imala tegobe tijekom hemodijalize.

Prema našem saznanju, ovo je i najdulji period između početka kronične hemodijalize i pojave HIT-a do sada objavljen u literaturi. Također, ovo je prvi objavljen slučaj bolesnice na programu kronične hemodijalize koja je razvila HIT u Hrvatskoj.

Ključne riječi: heparinom inducirana trombocitopenija, hemodijaliza, epidemiologija

Adresa za dopisivanje: Dr. med. Bruna Brunetta Gavranić

Klinika za unutarnje bolesti

Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju

Klinički bolnički centar Zagreb

10000 Zagreb/Hrvatska

Kišpatićeva 12

e-mail: bbrunettg@yahoo.com

UVOD

Možemo razlikovati dva klinička entiteta heparinom inducirane trombocitopenije (HIT) – HIT tip I i tip II. HIT tip I je bezopasan farmakološki fenomen koji se prezentira padom broja trombocita 24-48 sati nakon početka terapije heparinom. Ne uzrokuje tromboze niti je potrebno zbog njega prekinuti terapiju heparinom (1). HIT tip II je najvažnija i najčešća trombocitopenija uzrokovana lijekovima. Radi se o kliničko-patološkom sindromu u kojem postoji vremenska povezanost primjene heparina, pojave HIT protutijela i jednog ili više kliničkih događaja (2,3,4,5). HIT tip II najčešće je uzrokovan imunim odgovorom na kompleks trombocitnog faktora 4 (engl. platelet factor 4-PF4) i heparina (6,7). Protutijela koja nalazimo u kliničkom HIT-u su obično iz razreda imunoglobulina G (8). U ostatku članka skraćena HIT odnosit će se samo na ovaj imunološki poremećaj.

PRIKAZ BOLESNICE

Prikazujemo slučaj 70-godišnje bolesnice koja je razvila HIT nakon 24 godina kronične hemodijalize i primjene heparina. Bolesnica je većinom primala nefrakcionira-

ni heparin, zadnje 2 godine terapija je promijenjena u niskomolekularni heparin. Nakon 12 godina hemodijalize bolesnici je postavljen centralni venski kateter zbog tromboze arterio-venske fistule i nemogućnosti kreiranja nove. Krakovi centralnog venskog katetera također su bili punjeni nefrakcioniranim heparinom. Uz terminalno zatajenje bubrega bolesnica boluje i od hipotireoze, teške aortne stenoze, uznapredovale renalne osteodistrofije, a imala je i parcijalnu resekciju kolona zbog tromboze mezenterijske arterije. Duži niz godina bolesnica ima i trombocitopeniju čiji uzrok nije definiran usprkos opsežnoj obradi koja je uključila i određivanje THIT protutijela. Broj trombocita se kretao između $68-121 \times 10^9/l$

Bolesnica se počela žaliti na dispneju, bolove u prsištu i vrućinu koja se pojavljuje ubrzo nakon početka hemodijalize i spontano prestaje tijekom ili nakon hemodijalize. Tegobe su pripisane srčanoj bolesti, te je bolesnica hospitalizirana zbog dodatne kardiološke obrade. Tijekom hospitalizacije dijagnosticirana je tromboza desne površne i zajedničke femoralne vene, kao i pogoršanje trombocitopenije. Ponovno je određena razina HIT protutijela koja su ovaj put bila pozitivna. Prekinuta je terapija heparinom, te je započeta primjena fondaparinux tijekom hemodijalize. Centralni venski kateter počeli smo

puniti citratom umjesto nefrakcioniranim heparinom. Nakon promjene terapije bolesnica više nije imala tegobe tijekom hemodijalize, a broj trombocita se oporavio.

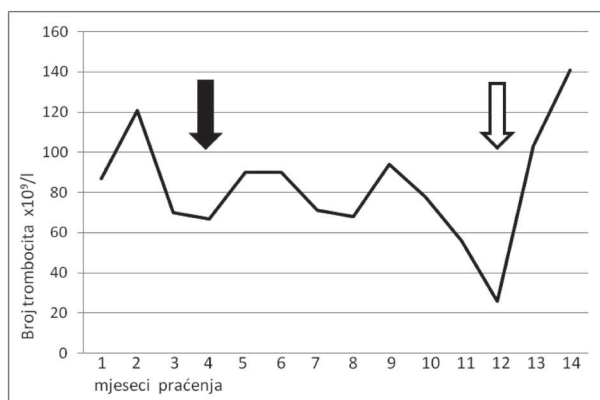
RASPRAVA

Heparin je najčešće primjenjivan antikoagulans u bolesnika na programu kronične hemodijalize zbog njegove dostupnosti, lake primjene i prihvatljive cijene.

Barem pet različitih tipova kliničkih događaja povezano je s HIT-om: trombocitopenija koja rijetko uzrokuje značajnije komplikacije; tromboza; nekroza kože u području iniciranja heparina; venska gangrena ekstremiteta; i akutna sistemska reakcija koja se pojavljuje 5-30 min nakon intravenske primjene heparina. Nefrolozi moraju osobito paziti na tu vrstu reakcije s obzirom da se može zamijeniti s reakcijom na dijalizator. Akutni sindrom, koji se pojavljuje nakon primjene heparina, manifestira se na dva načina: kao akutna inflamatorna reakcija karakterizirana povišenom temperaturom i zimicom i tresavicom; i kao kardiorespiratorni sindrom s hipotenzijom, tahikardijom, tahipenijom, crvenilom, vrućinom, glavoboljom, dispnejom, bolovima u prsištu i kardiopulmonalnim arestom. Dispneja može biti tako intenzivna da oponaša simptome plućne embolije („sindrom pseudo-pulmonalne embolije“) (9). Smatra se da nastaje kao posljedica oslobađanja interleukina 6 i von Willebardovog faktora iz ozlijeđenog endotela. Trombocitopenija u sklopu akutne reakcije je najčešće prolazna, tako da se, zbog postavljanja dijagnoza, broj trombocita mora odrediti odmah nakon pojave simptoma.

Tablica 1.

Broj trombocita u perifernoj krvi bolesnice prije i nakon pojave heparinom inducirane trombocitopenije



Crna strelica – prvo određivanje razine protutijela na kompleks heparin/PF4 (negativan nalaz)

Bijela strelica – drugo određivanje razine protutijela na kompleks heparin/PF4 (pozitivan nalaz)

Većina studija koje se bave HIT-om u populaciji na programu kronične hemodijalize izvještavaju ustvari o prisutnosti protutijela na kompleks heparin-PF4, a njihova prevalencija se kreće između 0% i 17,4% (10,11,12,13,14,15).

Razlog za tako neujednačene rezultate je upotreba različitih metoda određivanja protutijela, različitih mjerila za određivanje pozitivnosti testova, te različitog vremena uzimanja uzoraka u odnosu na početak programa hemodijalize. Naime, prevalencija protutijela na heparin-PF4 najveća je u prva 3 mjeseca nakon početka programa kronične hemodijalize (20%), a nakon 6 mjeseci hemodijalize smanjuje se na svega 6% (16).

Međutim, za dijagnozu HIT-a potrebna je, osim prisutnosti protutijela i klinička slika. Test kojim se određuju protutijela na kompleks heparin-PF4 vrlo je osjetljiv i, u slučajevima kada je negativan, možemo sa sigurnošću isključiti HIT (17,18). Pozitivan rezultat nije tako jednostavno interpretirati jer pojava tromboze i trombocitopenije nije statistički povezana s prisutnošću protutijela na kompleks heparin-PF4 i (19). Incidencija HIT-a na osnovu kliničke slike određivana je u svega dvije studije. I u ovom slučaju rezultati su vrlo neujednačeni, 0,26% i 3,5%, što je posljedica korištenja različitih kriterija za dijagnosticiranje tromboze (15,20).

HIT se u općoj bolničkoj populaciji najčešće prezentira 5-14 dana nakon početka primjene terapije heparinom. Može se pojaviti i prije u bolesnika koji su ranije primali terapiju heparinom (unutar zadnjih 100 dana), a ponekad se pojavljuje i dva tjedna po prekidu terapije heparinom u bolesnika s visokim titrom IgG protutijela (21,22). S druge strane, svega 20% bolesnika na programu kronične hemodijalize razviju HIT 5-14 dana po početku programa kronične hemodijalize, posljedično i početka primjene heparina (23). U literaturi ima vrlo malo podataka o prezentaciji HIT-a u odnosu na početak programa kronične hemodijalize. Većina bolesnika razvila je HIT tijekom prve godine kronične hemodijalize (prosjeck 61 dan; raspon 5-390 dana). Niti jedan bolesnik nije razvio HIT nakon 10 godina programa kronične hemodijalize (20,23). Takav raspored prezentacije HIT-a prati i već ranije navedenu dinamiku pojavljivanja protutijela na kompleks heparin/PF4 (16).

Kada usporedimo prevalenciju HIT-a u općoj bolničkoj populaciji i prevalenciju HIT-a kod bolesnika na programu kronične hemodijalize nalazimo da je ona manja nego kod kirurških i internističkih bolesnika (5% i 0,7%). Ginekološki bolesnici imaju najnižu prevalenciju HIT-a, nižu i od bolesnika na hemodijalizi (0,08%)(20,24). Ovaj nalaz podržava i manja pojavnost protutijela na kompleks heparin/PF4 u dijaliznoj populaciji u odnosu na opću populaciju (1,1-6,8% nasuprot 4,5-5,1%)(4).

Postoji nekoliko mogućih objašnjenja za sve navedene razlike u prevalenciji i vremenu pojave HIT-a između opće populacije i bolesnika na programu kronične hemodijalize. Jedan od njih je poremećaj u imunom sustavu koji uzrokuje uremija. Drugi razlog bi mogle biti niže doze heparina koje se primjenjuju u bolesnika na programu kronične hemodijalize u odnosu na standardne terapijske doze u općoj bolničkoj populaciji. Također, dijalizni bolesnici ne primaju terapiju heparinom svaki dan već svaki drugi-treći dan, što bi moglo objasniti ka-

njenje imune reakcije. Uzrok kasnije pojave HIT-a u dijaliznoj populaciji bi moglo biti i izbjegavanje primjene heparina u vrijeme prvih hemodijaliza, tj. kasnije uvođenje terapije heparinom u odnosu na početak programa kronične hemodijalize.

ZAKLJUČAK

Bolesnica koju smo prezentirali ekstreman je slučaj, ali i primjer da se s prezentacijom HIT-a mora računati i godinama nakon početka primjene heparina. Na temelju pregledane medicinske literature zaključili smo da se radi o bolesnici s najduljim razdobljem od početka kronične hemodijalize i primjene heparina i pojave HIT-a (u Hrvatskoj i vrlo vjerovatno i u svijetu).

LITERATURA

1. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):340S.
2. Reilly RF. The pathophysiology of immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Dial* 2003;16:54–60.
3. Chuang P, Parikh C, Reilly RF. A case review: anticoagulation in hemodialysis patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Nephrol* 2001;21:226–31.
4. Chang JJ, Parikh CR. When heparin causes thrombosis: significance, recognition, and management of heparin-induced thrombocytopenia in dialysis patients. *Semin Dial* 2006;19:297–304.
5. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: toward consensus. *Thromb Haemost* 1998;79: 1–7.
6. Amiral J, Bridey F, Dreyfus M. I sur. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1992;68:95-6.
7. Greinacher A, Juhl D, Strobel U. I sur. Heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study on the incidence, platelet-activating capacity and clinical significance of antiplatelet factor 4/heparin antibodies of the IgG, IgM, and IgA classes. *J Thromb Haemost* 2007;5:1666-73.
8. Lindhoff-Last E, Nakov R, Misselwitz F, Breddin HK, Bauersachs R. Incidence and clinical relevance of heparin-induced antibodies in patients with deep vein thrombosis treated with unfractionated or low-molecular weight heparin. *Br J Haematol* 2002;118:1137-42.
9. Hartman V, Malbrain M, Daelemans R, Meersman P, Zachée P. Pseudo-pulmonary embolism as a sign of acute heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients: safety of resuming heparin after disappearance of HIT antibodies. *Nephron Clin Pract* 2006;104: c143–c148.
10. Boon DM, Van Vliet HH, Zietse R, Kappers-Klunne MC. The presence of antibodies against a PF4-heparin complex in patients on hemodialysis. *Thromb Haemost* 1996;76:480.
11. De Sancho M, Lema MG, Amiral J, Rand J. Frequency of antibodies directed against heparin-platelet factor 4 in patients exposed to heparin through chronic haemodialysis. *Thromb Haemost* 1996;75:695–6.
12. Luzzatto G, Bertoli M, Cella G. Platelet count, antiheparin/platelet–factor 4 antibodies and tissue factor pathway inhibitor plasma antigen level in chronic dialysis. *Thromb Res* 1998;89:115–22.
13. Sitter T, Spannagl M, Banas B. Prevalence of heparin induced PF4-heparin antibodies in hemodialysis patients. *Nephron* 1998;79:245–6.
14. Greinacher A, Zinn S, Wizemann S, Birk UW. Heparin induced antibodies as a risk for thromboembolism and hemorrhage in patients undergoing hemodialysis. *Lancet* 1996;348:764.
15. Yamamoto S, Koide M, Matsuo M. Heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;25:82–5.
16. O’Shea SI, Sands JL, Nudo SA, Ortel TL. Frequency of antiheparin platelet factor 4 antibodies in hemodialysis patients and correlation with recurrent vascular access thrombosis. *Am J Hematol* 2002;69:72–3
17. Warkentin TE, Sheppard JA. Testing for heparin-induced thrombocytopenia antibodies. *Transfus Med Rev* 2006;20(4):259–72.
18. Bryant A, Low J, Austin S, Joseph JE. Timely diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia in a frequent request, low incidence single centre using clinical 4T’s score and particle gel immunoassay. *Br J Haematol* 2008;143(5):721–6.
19. Palomo I, Pereira J, Alarcon M. I sur. Prevalence of heparin-induced antibodies in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *J Clin Lab Anal* 2005;19:189-95.
20. Hutchison CA, Dasgupta I. National survey of heparin-induced thrombocytopenia in the haemodialysis population of the UK population. *Nephrol Dial Transplant* 2007 Jun;22(6):1680-4.
21. Kelton, JG, Warkentin, TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective. *Blood* 2008;112: 2607–15.
22. Warkentin, TE, Kelton, JG. Delayed onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med* 2001;135: 502–6.
23. Matsuo T, Kobayashi H, Matsuo M. i sur. Frequency of anti-heparin-PF4 complex antibodies (HIT antibodies) in uremic patients on chronic intermittent hemodialysis. *Pathophysiol. Haemost Thromb* 2006;35:445–50.
24. Keeling D, Davidson S, Watson H. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2006;133:259-69.

SUMMARY

PATIENT WHO DEVELOPED HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA TYPE II AFTER 24 YEARS ON HEMODIALYSIS

B. BRUNETTA GAVRANIĆ, N. BAŠIĆ JUKIĆ, P. KES

Department for nephrology, arterial hypertension, dialysis and transplantation,
University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

Heparin-induced thrombocytopenia type II (HIT) is a clinicopathologic syndrome in which one or more clinical events are temporally related to heparin administration and caused by HIT antibodies. There are at least five different types of clinical events that are associated with HIT: thrombocytopenia; thrombosis; skin necrosis at heparin injection site; venous limb gangrene; and an acute systemic reaction that occurs 5–30 min after intravenous bolus of heparin.

HIT typically presents 5–14 days after initiation of heparin therapy, later onset is unusual. Heparin is a routine anticoagulant in hemodialysis but administration is different than in surgical and other medical population. Doses are lower and administered every other day, yet hemodialysis patients receive heparin for years. Relationship between dialysis vintage and HIT-antibody positivity has been analyzed in two studies. In national survey of HIT in hemodialysis population of the United Kingdom mean time between starting hemodialysis and development of HIT was 61 days (5–390 days). Japanese authors also found greatest incidence of HIT antibody positivity in patients who were on hemodialysis for less than 1 year, none of patients on hemodialysis for more than 10 years was HIT-antibody positive.

We present a case of 70-years old female who developed HIT after 24 years of hemodialysis and exposure to heparin. First 22 years she was receiving unfractionated heparin for anticoagulation during hemodialysis sessions. Afterwards her therapy was changed to low molecular weight heparin. Last 12 years she has tunneled cuffed catheter which was also filled with unfractionated heparin. She had a history of severe renal osteodystrophy and severe aortal valve stenosis, hypothyreosis, thrombosis of both subclavian veins and partial colon resection due to mesenterial artery thrombosis. Her thrombocyte count was low, but despite extensive work-up which included HIT antibody detection, no cause could be identified. She started complaining of flushing, dyspnea and chest pain that developed several minutes after start of hemodialysis and stopped spontaneously during or after hemodialysis. Symptoms were attributed to her heart disease and she was hospitalized for cardiac reevaluation. Thrombosis of right superficial and commune femoral vein was diagnosed as well as further worsening of thrombocytopenia. HIT antibodies were assessed again and they were positive. Anticoagulation during hemodialysis was changed to fondaparinux and catheter filling to citrate. Afterwards symptoms during hemodialysis disappeared and thrombocyte count recovered.

HIT type II is a rare but potentially fatal syndrome that can develop years after start of heparin therapy. To our knowledge, this is the patient with longest hemodialysis vintage and newly diagnosed HIT. This is also the first case of patient on hemodialysis that developed HIT in Croatia published to date.

Key words: heparin-induced thrombocytopenia, hemodialysis, epidemiology