

Θρομβοπενία από ηπαρίνη (τύπος II) συνοδευόμενη από θρόμβωση της πνευμονικής αρτηρίας και πολλαπλές πνευμονικές εμβολές

Φ.Ι. Γκιρτοβίτης, Π.Ε. Μακρής

.....
*Μονάδα Αιμόστασης, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης*

Type II heparin induced thrombocytopenia with
thrombosis of pulmonary artery and multiple
pulmonary embolism

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου: Ηπαρίνη, Θρομβοπενία από ηπαρίνη,
Πνευμονική εμβολή

Η θρομβοπενία τύπου II (heparin induced thrombocytopenia type II, HIT-II) αποτελεί μια από τις σοβαρότερες επιπλοκές της χορήγησης ηπαρίνης, καθότι ακολουθείται από σημαντικά θρομβοεμβολικά επεισόδια, που θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή των ασθενών. Η έγκαιρη αναγνώριση της αιτίας της θρομβοπενίας (ηπαρίνη) και η ανάγκη ενσωμάτωσής της στη γενική διαφορική διάγνωση της θρομβοπενίας συχνά αποτελεί λυδία λίθο στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών, στους οποίους η θρόμβωση σχεδόν πάντα συνοδεύεται από βαρύτατες επιπλοκές. Η διάγνωση αυτή, από μόνη της, επιβάλλει την άμεση έναρξη ορθής εναλλακτικής αντιπηκτικής αγωγής, η οποία αποτελεί βασική προϋπόθεση της καλής πρόγνωσης των ασθενών.

Θεωρήσαμε σκόπιμη την ανακοίνωση της περίπτωσης μας λόγω (α) της έλλειψης παρόμοιας βιβλιογραφικής αναφοράς, τουλάχιστον στον ελληνικό χώρο, παρά το γεγονός ότι η θρομβοπενία από ηπαρίνη και οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές που τη συνοδεύουν δεν είναι σπάνιες, (β) της όλο και μεγαλύτερης χρήσης της ηπαρίνης και των παραγώγων της (κλασικής και των μικρού μοριακού βάρους ηπαρινών) από όλες σχεδόν τις ιατρικές ειδικότητες, η οποία καθιστά απαραίτητη τη γνώση της

Υποβλήθηκε 21.12.2001

Εγκρίθηκε 26.4.2002

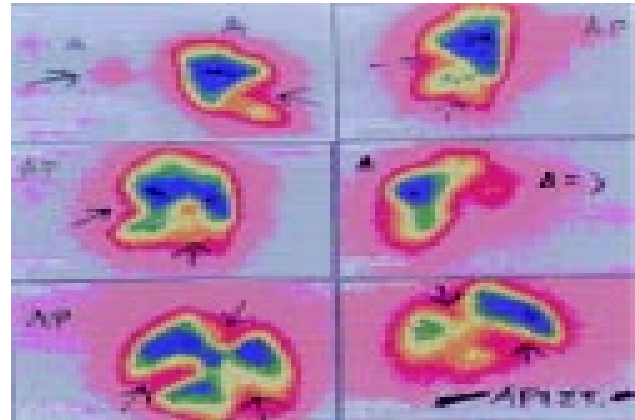
επιπλοκής αυτής και του σύγχρονου τρόπου αντιμετώπισής της, (γ) της εμπειρίας που αποκτήσαμε με την αντιμετώπιση του ασθενούς μας, παρά τη βαρύτητα των επιπλοκών του, από τη χρησιμοποίηση αντιπηκτικής αγωγής με τα νεότερα φάρμακα.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

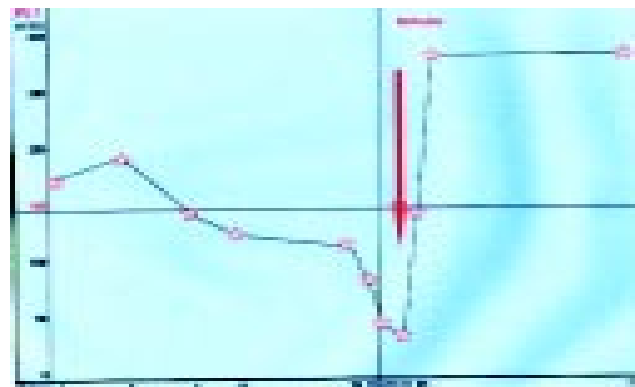
Ασθενής 63 ετών, αγρότης, πατέρας τεσσάρων παιδιών, διακομίστηκε στην Κλινική μας από επαρχιακό νοσοκομείο, για διερεύνηση και αντιμετώπιση θρομβοπενίας και υποτροπή πνευμονικής εμβολής, ενώ βρισκόταν σε αντιπηκτική αγωγή με μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη (μΜΒΗ).

Ένα περίπου μήνα νωρίτερα, μετά από επεισόδιο οξείας εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδας στο δεξιό κάτω άκρο, ο ασθενής παρουσίασε αιφνιδίως έντονη δύσπνοια, ξηρό βήχα και αίσθημα παλμών, για τα οποία εισήχθη για πρώτη φορά σε νοσοκομείο, απ' όπου και διακομίστηκε στην Κλινική μας για περαιτέρω έλεγχο και θεραπεία. Ο εργαστηριακός έλεγχος, αιματολογικός και βιοχημικός, ήταν φυσιολογικός, ενώ ο έλεγχος της πήξης αποκάλυψε ότι ο ασθενής παρουσίαζε πολύ μεγάλη αύξηση του παράγοντα VIII της πήξης (225%). Τα αέρια αίματος ήταν: pH 7,49, PCO₂ 31 mmHg, PO₂ 59 mmHg, SO₂ 96%, HCO₃⁻ 21 mmol/L, ABE -1 mmol/L. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) εμφάνιζε φλεβοκομβικό ρυθμό και αριστερό πρόσθιο ημισκελικό αποκλεισμό με διαταραχές επαναπόλωσης και η ακτινογραφία θώρακος έδειξε φυσιολογικό καρδιοθωρακικό δείκτη και επίταση βρογχαγγειακής σκιαγράφησης. Στο σπινθηρογράφημα αιμάτωσης-αερισμού πνευμόνων διαπιστώθηκαν σφηνοειδή τριγωνικά ελλείμματα διάχυσης του ραδιοφαρμάκου στο πλάγιο βασικό και οπίσθιο βασικό τμήμα του αριστερού πνεύμονα, ενώ στο δεξιό πνεύμονα δεν υπήρχαν σαφή ευρήματα πνευμονικής εμβολής. Με βάση τα ανωτέρω, ο ασθενής αντιμετωπίστηκε αρχικά με θρομβόλυση (ουροκινάση 100.000 IU/ώρα, επί 5 ώρες) και στη συνέχεια τέθηκε σε αγωγή με θεραπευτικές δόσεις μΜΒΗ (200 IU/kg). Είκοσι ημέρες αργότερα ο ασθενής εξήλθε με σαφή βελτίωση της κλινικής του εικόνας και με φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων, υπό αγωγή με μΜΒΗ (100 IU/kg), μέχρι την ολοκλήρωση του ελέγχου των ανασταλτών της πήξης και της αναζήτησης μεταλλάξεων που σχετίζονται με θρομβοφιλικές εκδηλώσεις.

Εννέα ημέρες αργότερα, και ενώ βρισκόταν υπό αντιπηκτική αγωγή, παρουσίασε εκ νέου δύσπνοια, βήχα και ταχυκαρδία και εισήχθη σε επαρχιακό νοσοκομείο, όπου διαπιστώθηκε βαριά πνευμονική εμβολή και στη συνέχεια διακομίστηκε και πάλι στην Κλινική μας. Στην αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκε ελάττωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος των πνευμόνων στις βάσεις άμφω και κυρίως στο δεξιό μέσο πνευμονικό πεδίο. Η αρτηριακή πίεση ήταν 140/95 mmHg και οι σφύξεις 98/min, χωρίς άλλα παθολογικά ευρήματα. Από τις παρακλινικές εξετάσεις, η ακτινογραφία θώρακος ήταν φυσιολογική, με μόνο εύρημα την επίταση του βρογχαγγειακού δικτύου, όπως φυσιολο-



Εικόνα 1. Πλήρης απουσία αιμάτωσης στον δεξιό πνεύμονα.



Εικόνα 2. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων, παρουσίασε περαιτέρω ελάττωση την 3η ημέρα και στην εικόνα φαίνεται χαρακτηριστικά η απάντηση στη θεραπεία με Recludan.

γική ήταν και η αξονική τομογραφία κοιλίας (που απέκλεισε το ενδεχόμενο κακοήθειας). Το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης-αερισμού των πνευμόνων ανέδειξε πολλαπλά τριγωνικά σφηνοειδή ελλείμματα διάχυσης του ραδιοφαρμάκου στο οπίσθιο τμήμα του άνω λοβού, στο άνω και κάτω τμήμα της γλωσσίδας και στο οπίσθιο βασικό τμήμα του αριστερού πνεύμονα (πνευμονική εμβολή, πολλαπλά έμβολα-έμφρακτα). Ο δεξιός πνεύμονας δεν απεικονιζόταν καθόλου, με πλήρη απουσία αιμάτωσης (θρόμβος πνευμονικής αρτηρίας) (εικ. 1), ενώ η αξονική τομογραφία θώρακος έδειξε υπόπυκνο έλλειμμα πλήρωσης (θρόμβος) στην εκβολή της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας. Με τη διάγνωση της πνευμονικής εμβολής, ο ασθενής τέθηκε αρχικά σε αγωγή με κλασική ηπαρίνη (στάγδην έγχυση με αντλία) και ακολούθησε θρομβόλυση με Actilyse. Ο αριθμός όμως των αιμοπεταλίων, που στην εισαγωγή ήταν 100.000/μL, παρουσίασε περαιτέρω πτώση έως τις 20.000/μL, την 3η ημέρα (εικ. 2).

Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε φυσιολογικό αριθμό λευκών και αιματοκρίτη. Τα αέρια αίματος ήταν: pH 7,47, PCO₂ 27,6 mmHg, PO₂ 62,6 mmHg, SO₂ 94%, HCO₃⁻ 19,1 mmol/L, ABE -2,9. Το ΗΚΓ ήταν όμοιο με αυτό της προηγούμενης

Πίνακας 1. Πλήρης έλεγχος του ηπατικού μηχανισμού του ασθενούς.

<i>Χρόνοι πήξης:</i>	PT 12,3 sec, INR 1,11, aPTT 52,8/31 sec
<i>Χρόνος θρομβίνης:</i>	20,7/19 sec
<i>Χρόνος ρεπιλάσης:</i>	16,3/17 sec
<i>Παράγοντες πήξης:</i>	Ινωδογόνο 1,03 mg/dL, FII 78,12%, FVII 84,11%, FV 18,6%, FVIII 255%, FIX 82,39%, vWFag 131,71%
<i>Ανασταλτές της πήξης:</i>	Πρωτεΐνη C 97,6%, αντιθρομβίνη 91,1%
<i>Αντιπηκτικό του λύκου:</i>	Αρνητικό, αναζήτηση αντισωμάτων αντικαρδιολιπίνης: αρνητική
<i>Παράγοντες ινωδόλυσης:</i>	α ₂ -αντιπλάσμίνη 109,1%, PAI 0,1 U/mL, D-dimers 8 µg/mL (ΦΤ<2 µg/mL)
<i>Ειδικές δοκιμασίες θρομβοφιλίας:</i>	aPCr 1,3 (ΦΤ>2), HAT ratio 4,01 (ΦΤ>1,54)
<i>Επίπεδα ομοκυστεΐνης:</i>	9 µmol/L (ΦΤ 5-15 µmol/L)

νοσηλείας. Από την ολοκλήρωση του ελέγχου της αιμόστασης (πίν. 1) προέκυψε ότι ο ασθενής ήταν και ετεροζυγώτης του παράγοντα V-Leiden και τα αυξημένα επίπεδα των δ-διμερών επιβεβαίωσαν και εργαστηρικά τη διάγνωση.

Η πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων, η θρόμβωση της πνευμονικής αρτηρίας, καθώς και οι πολλαπλές πνευμονικές εμβολές, οδήγησαν στη διάγνωση της θρομβοπενίας από ηπαρίνη, η οποία επιβεβαιώθηκε (α) με την άνοδο του αριθμού των αιμοπεταλίων μετά από ειδική αντιπηκτική αγωγή με λεπιρουδίνη (Refludan), αλλά και τη διακοπή της ηπαρίνης, και (β) με την εφαρμογή ειδικής εργαστηριακής δοκιμασίας (HIT-test), όπως αυτή περιγράφεται από τους Ahmad et al (1999), δηλαδή με την ανίχνευση αντισωμάτων κατά της ηπαρίνης. Συγκεκριμένα, με τη μέθοδο αυτή αναζητούνται αντισώματα κατά του συμπλόκου ηπαρίνης-PF₄-αιμοπεταλίων στον ορό των ασθενών. Η ανίχνευση γίνεται με μικρο-ELISA και το kit κυκλοφορεί από την Εταιρεία Stago.

Ο ασθενής εξήλθε 8 ημέρες αργότερα σε πολύ καλή γενική κατάσταση, με αριθμό αιμοπεταλίων 269.000/µL.

ΣΧΟΛΙΟ

Η όλο και ευρύτερη διάδοση της χρήσης της ηπαρίνης στη θεραπεία διαφόρων νοσημάτων την καθιστά το συχνότερο φαρμακευτικό αίτιο θρομβοπενίας.¹ Διακρίνονται δύο τύποι θρομβοπενίας από ηπαρίνη, ο τύπος I (HIT-I) και ο τύπος II (HIT-II).

Στον τύπο I, η ηπαρίνη αντιδρά με τα αιμοπετάλια,

γεγονός που οδηγεί σε μικρού βαθμού ενεργοποίησή τους. Αυτό συμβαίνει στο 10% περίπου των ασθενών που λαμβάνουν ηπαρίνη και οδηγεί σε μια ήπια και παροδική ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων κατά τις πρώτες, συνήθως 5, ημέρες της θεραπείας. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων σπάνια υποχωρεί <100.000/µL, σπανιότητα παρατηρούνται επιπλοκές και, γενικά, δεν απαιτείται διακοπή της ηπαρίνης. Η θρομβοπενία υποχωρεί αυτόματα μέσα σε λίγες ημέρες από το πέρας της θεραπείας. Η παθοφυσιολογία του φαινομένου αυτού δεν σχετίζεται με ανοσολογικούς μηχανισμούς και εν πολλοίς παραμένει άγνωστη.²

Στον τύπο II, περίπου στο 0,5-1% των ασθενών παρατηρείται θρομβοπενία 5-20 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας με ηπαρίνη. Σε αντίθεση με την προηγούμενη μορφή, ο τύπος II αποτελεί σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια τόσο της κλασικής όσο και της µΜΒΗ, η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα σε ποσοστό άνω του 20% των ασθενών, λόγω των επακολουθούντων φλεβικών ή και αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων.^{1,3}

Στην παθοφυσιολογία του φαινομένου εμπλέκονται αυτοάνοσοι μηχανισμοί. Συγκεκριμένα, η ηπαρίνη συνδέεται με τον παράγοντα 4 (platelet factor four, PF₄) της επιφάνειας των αιμοπεταλίων και το σύμπλεγμα αυτό (ηπαρίνη-PF₄) δρα ως ένα νέο αντιγόνο, έναντι του οποίου σχηματίζονται αντισώματα. Τα αντισώματα αυτά, κυρίως IgG, συνδέονται με το Fc τμήμα τους στα αιμοπετάλια, τα οποία και ενεργοποιούν. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση νέων μορίων PF₄, που οδηγεί σε συσσώρευση των αιμοπεταλίων και, κατά συνέπεια, σε σημαντική ελάττωση του αριθμού τους.⁴ Τα συμπλέγματα του αντιγόνου-αντισώματος είναι δυνατό να συνδεθούν και στο ενδοθήλιο των αγγείων οδηγώντας σε βλάβη, η οποία, μαζί με την ταυτόχρονη και εκσεσημασμένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, ευθύνεται για τις βαριές θρομβοεμβολικές επιπλοκές.⁵⁻⁷

Κλινικώς, η θρομβοπενία από ηπαρίνη εκδηλώνεται με οξείες εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις, κυρίως στα κάτω άκρα, με ή χωρίς πνευμονικές εμβολές, αλλά και με αρτηριακές αποφράξεις, που αφορούν κυρίως το κεντρικό νευρικό σύστημα, τα άκρα και την καρδιά. Οι επιπλοκές αυτές είναι συχνότερες σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών, γεγονός που εξηγείται από τις προϋπάρχουσες βλάβες του αγγειακού ενδοθηλίου και την αναμενόμενη συχνότερη εμφάνιση θρομβώσεων στη μεγάλη ηλικία.⁸ Η μεγάλη κατανάλωση αιμοπεταλίων μπορεί σπανιότερα να οδηγήσει και σε αιμορραγίες. Άλλη επιπλοκή είναι η ανάπτυξη επώδυνου εξανθήματος ή νέκρωσης στο σημείο της υποδόριας ένεσης ηπαρίνης. Σπανιότερα, μπορεί να

εμφανιστούν ανεξήγητα κοιλιακά άλγη και υπόταση, που θα πρέπει να εγείρουν υπόνοια αμφοτερόπλευρων αιμορραγικών εμφράκτων στα επινεφρίδια, τα οποία αποτελούν σοβαρά επακόλουθα, αφού μπορεί να οδηγήσουν σε οξεία επινεφριδική ανεπάρκεια.^{9,10}

Πρέπει να τονιστεί ότι, για την υποψία του συνδρόμου, μεγαλύτερη σημασία έχει η πτωτική τάση των αιμοπεταλίων παρά το απόλυτο ναδίρ του αριθμού τους, που συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 20.000 και 150.000/μL και σπανιότατα κατέρχεται κάτω από τα 5.000/μL. Η διάγνωση θεωρητικά βασίζεται σε λειτουργικές δοκιμασίες, με τις οποίες ανιχνεύονται αντισώματα έναντι της ηπαρίνης στον ορό των ασθενών, ο οποίος, χρησιμοποιούμενος ως αντιδραστήριο, συσσωρεύει φυσιολογικά αιμοπετάλια. Ωστόσο, η επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται με το HIT-test.⁶

Η διαφορική διάγνωση του συνδρόμου μπορεί να είναι δύσκολη. Η ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων αποτελεί το κύριο οδηγό εύρημα. Όταν αυτή επισυμβεί μετά τις πρώτες 5 ημέρες από τη χορήγηση της ηπαρίνης, πιθανότατα πρόκειται για HIT-II. Σπάνια –και εφόσον έχει προηγηθεί χορήγηση ηπαρίνης στο τελευταίο τρίμηνο– μπορεί να παρατηρηθεί θρομβοπενία (HIT-II) και σε διάστημα μικρότερο των 5 ημερών. Οι φυσιολογικοί χρόνοι της αιμόστασης θα διαφοροποιήσουν τη θρομβοπενία λόγω HIT από αυτή της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης. Υπενθυμίζεται ότι η HIT-I είναι ασυμπτωματική και δεν σχετίζεται με θρομβοεμβολικά επεισόδια. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπευτική αγωγή για την αντιμετώπιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων θεωρητικά δεν κινδυνεύουν από υποτροπή των επεισοδίων αυτών, πολύ περισσότερο όταν έχουν ξεπεράσει το οξύ στάδιο.

Μεγάλη έμφαση πρέπει να δοθεί στην αντιμετώπιση του συνδρόμου. Η άμεση διακοπή της ηπαρίνης, τόσο της κλασικής όσο και της μΜΒΗ, είναι επιβεβλημένη. Η θρομβοπενία όμως από ηπαρίνη αποτελεί έναν επιπλέον κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια (εκτός από τη βασική αιτία, για την οποία εφαρμόστηκε η αγωγή με ηπαρίνη), έτσι ώστε να επιβάλλεται εναλλακτική αντιπηκτική αγωγή. Ως τέτοια αγωγή χρησιμοποιείται κυρίως η ιρουδίνη ή το Orgaran.¹¹

Η ιρουδίνη είναι ένας εξαιρετικά δραστικός ανασταλτής της θρομβίνης, η οποία αρχικά είχε απομονωθεί από τη βδέλλα την ιατρική (*Hirudo medicinalis*), σήμερα όμως χρησιμοποιείται η ανασυνδυασμένη μορφή της (recombi-

nant hirudin, lepirudin). Είναι ένα πολυπεπτιδίο, το οποίο αποτελείται από 65 αμινοξέα, με μοριακό βάρος 7000 Da. Διαφέρει από την ηπαρίνη στο ότι δεν απαιτεί αντιθρομβίνη στο πλάσμα για να δράσει, δεν εξουδετερώνεται από την πρωταμίνη, δεν δεσμεύεται στο πλάσμα από άλλες πρωτεΐνες πέραν της θρομβίνης και η βιοδιαθεσιμότητά της μετά από υποδόρια χορήγησή της είναι περίπου 85%. Η ανασυνδυασμένη ιρουδίνη (Refludan) αναστέλλει τη δράση της θρομβίνης στο ινωδογόνο καθώς και τη δράση της στους παράγοντες V, VIII, XIII της πήξης. Επίσης, αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από την ηπαρίνη, όχι όμως και αυτή που προκαλείται από άλλες ουσίες, όπως το κολλαγόνο και το ADP. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 1–2 ώρες και αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά από τους νεφρούς.^{12,13}

Το danaparoid sodium (Orgaran, ORG-10172) είναι ο κύριος εκπρόσωπος των ηπαρινοειδών και ανήκει σε μια νέα γενιά αντιπηκτικών, με κύρια ένδειξη τη θεραπεία και την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων που προκαλούνται από την ηπαρίνη. Το Orgaran αποτελείται από ένα μίγμα αντιπηκτικών γλυκοζαμινογλυκανών, το 80% των οποίων είναι θειική ηπαράνη, έτσι ώστε το μοριακό του βάρος να έχει σημαντική ετερογένεια, με μέση τιμή 6000 Da. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του ανέρχεται περίπου σε 24 ώρες και η κύρια δράση του είναι η αναστολή της ενεργοποίησης των παραγόντων IX και X. Ο κυριότερος όμως εκπρόσωπος των προσπαθειών ανεύρεσης καθαρών μΜΒΗ είναι ο πεντασακχαρίτης ORG-31540, ο οποίος φαίνεται να εξουδετερώνει εκλεκτικά τον ενεργοποιημένο παράγοντα X (Xa).^{14–16}

Για την αποφυγή των σοβαρών αυτών επιπλοκών, που προκαλούνται από ένα τόσο ευρέως χρησιμοποιούμενο φάρμακο από πολλές και διάφορες ιατρικές ειδικότητες, απαιτείται (α) καλή γνώση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών πρόκλησης των ανωτέρω επιπλοκών, (β) γνώση της εναλλακτικής αντιπηκτικής αγωγής που θα πρέπει να εφαρμόζεται μετά τη διακοπή της ηπαρίνης και (γ) συχνή παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων των ασθενών που λαμβάνουν ηπαρίνη. Αυτή θα πρέπει να είναι καθημερινή, κυρίως σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε μακροχρόνια προφυλακτική θεραπεία με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ορθοπαιδικές ή καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις), αλλά και σε αυτούς που θα υποβληθούν σε αντίστοιχη αγωγή με μΜΒΗ.

ABSTRACT

Type II heparin induced thrombocytopenia with thrombosis of pulmonary artery and multiple pulmonary embolism

F.I. GIRTOVITIS, P.E. MAKRIS

Hemostatic Unit, 1st Propedeutic Department of Internal Medicine, AHEPA Hospital, Aristotelian University of Thessaloniki, Medical School, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2002, 19(5):568-572

The case is reported of a 63 year old male who presented with heparin-induced thrombocytopenia type-II (HIT-II) due to low molecular weight heparin treatment. He had serious thromboembolic complications (pulmonary artery thrombosis and multiple pulmonary emboli). The amelioration of clinical manifestations after application of alternative anticoagulant treatment (lepirudine) is emphasised. The two types of HIT with their clinical features are presented and their pathophysiology is interpreted. Particular emphasis is given to the use of modern anticoagulant medicines (Refludan, Orgaran) which may be used for the prevention and/or the treatment of HIT.

Key words: Heparin, Heparin induced thrombocytopenia, Pulmonary embolism

Βιβλιογραφία

1. WARKENTIN TE, LEVINE MN, HIRSH J, HORSEWOOD P, ROBERTS RS, GENT M ET AL. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin of unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995, 332:1330-1331
2. KELTON J. Heparin-induced thrombocytopenia. *Haemostasis* 1986, 16:173-186
3. WALENGA J, BLICK R. Heparin-induced thrombocytopenia, paradoxical thromboembolism, and other side effects of heparin therapy. *Med Clin North Am* 1998, 82:635-641
4. NEWMAN PM, CHONG BH. Further characterization of antibody and antigen in heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1999, 107:303-309
5. HAAS S, WALENGA JM, JESKA WP, FAREED J. Heparin-induced thrombocytopenia: the role of platelet activation and therapeutic implications. *Semin Thromb Hemost* 1999, 25(Suppl 1):67-75
6. AHMAD S, WALENGA JM, JESKA WP, CELLA G, FAREED J. Functional heterogeneity of antiheparin-platelet factor 4 antibodies: implications in the pathogenesis of the HIT syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999, 5(Suppl 1):32-37
7. GREINACHER A. Heparin-induced thrombocytopenia—pathogenesis and treatment. *Thromb Haemost* 1999, 82(Suppl 1):148-156
8. POHL C, HARBRECHT U. Neurologic complications in immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia. *Neurology* 2000, 54:1240-1245
9. MESSMORE HL. Heparin-induced thrombocytopenia: historical review. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999, 5(Suppl 1):2-6
10. ARTHUR CK, GRANT SJ, MURRAY WK, ISBISTER SP, STIEL JN, LAYER CS. Heparin-associated acute adrenal insufficiency. *Aust N Z J Med* 1985, 15:454-455
11. STRICKER H, MOMBELLI G. Skin necroses, thrombocytopenia and deep venous thrombosis in subcutaneous thromboembolism prophylaxis with heparin: heparin-induced thrombocytopenia (HIT) type II. *Ther Umsch* 1999, 56:484-486
12. GREINACHER A, JANSSENS U, BERG G, BOCK M, KWASNY H, KEMKES-MATTHES B ET AL. Lepirudin (recombinant hirudin) for parenteral anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Heparin-Associated Thrombocytopenia Study (HAT) investigators. *Circulation* 1999, 100:587-593
13. MAKRIS PE, VELISSARIS J, SIDIROPOULOS D, SEMOGLU CH, DALAINAS V. Type II heparin induced thrombocytopenia (HIT) treated with Refludan: 5 cases. 18th Meeting on Thrombosis, Porto, 2000
14. TARDY-PONCET B, TARDY B, REYNAUD J, MAHUL P, MISMETTI P, MAZET E AT AL. Efficacy and safety of danaparoid sodium (ORG-10172) in critically ill patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Chest* 1999, 115:1616-1620
15. HAAS S, WALENGA JM, JESKA WP, FAREED J. Heparin-induced thrombocytopenia: clinical considerations of alternative anticoagulation with various glycosaminoglycans and thrombin inhibitors. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999, 5:52-59
16. DAVID L, DIUGUI D. Choosing a parenteral anticoagulant agent. *N Engl J Med* 2001, 18:1340-1341

Corresponding author:

P.E. Makris, 1st Propedeutic Department of Internal Medicine, Hemostasis Unit, AHEPA Hospital, GR-546 36 Thessaloniki, Greece