

Ασυνήθης περίπτωση βαριάς θρομβοπενίας σε ασθενή με ασταθή στηθάγχη

B.A. Σεβαστιανός,¹ E. Νομικού,² M. Deutsch,¹
K. Τζάννος,¹ Σ.Π. Ντουράκης¹

¹Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ «Ιπποκράτειο», Αθήνα, ²Κέντρο Αιμοδοσίας και Αιμορροφιλίας, ΠΓΝ «Ιπποκράτειο», Αθήνα

An unusual case of severe thrombocytopenia in a patient with unstable angina

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου: Αναστολείς των GPIIb/IIIa, Ηπαρίνη, Θρομβοπενία από φάρμακα

Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη εξακολουθεί να παραμένει φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία των οξέων ισχαιμικών συνδρόμων, παρόλο που τα τελευταία χρόνια νεότερα αντιθρομβωτικά φάρμακα, όπως οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους και οι αναστολείς των γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων της μεμβράνης των αιμοπεταλίων IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), έχουν κερδίσει σημαντική θέση στις θεραπευτικές στρατηγικές που εφαρμόζονται. Οι συνδυασμοί τους, με στόχο την αύξηση της αποτελεσματικότητας, συχνά εγείρουν διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα λόγω των κοινών ανεπιθύμητων ενεργειών, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται και η θρομβοπενία.^{1,2}

Περιγράφεται περίπτωση βαριάς θρομβοπενίας με αιμορραγικές εκδηλώσεις σε ασθενή που ελάμβανε συνδυασμένη αγωγή μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης/ανταγωνιστή των υποδοχέων GPIIb/IIIa. Παρά την ανεύρεση θετικών αντιηπαρίνικών αντισωμάτων στον ορό, η βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων συνηγόρησε υπέρ της συμμετοχής και του αναστολέα της γλυκοπρωτεΐνης στον παθογενετικό μηχανισμό της διαταραχής, γεγονός που τροποποίησε τις θεραπευτικές προσεγγίσεις.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Γυναίκα 64 ετών, μη καπνίστρια, με ιστορικό στεφανιαίας νόσου (3 αγγείων) από 4ετίας, εισήχθη προ δημέρου σε καρδιολογική κλινική με ασταθή στηθάγχη. Τέθηκε σε συνδυασμένη αντιθρομβωτική αγωγή με επιφιματίδη (ανταγωνιστή των υποδοχέων GPIIb/IIIa) και μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ενδοφλεβίως. Δύο ημέρες αργότερα η αγωγή της τροποποιήθηκε σε σχήμα ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους υποδορίως (νατριούχο ενοξαπαρίνη), λόγω ουλορραγίας. Από 12ώρου, η ασθενής εμφάνιζε έντονη ουλορραγία, εκχυμώσεις κορμού και άκρων.

Κατά την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκαν ρινορραγία, ουλορραγία, πετέχειες στοματικού βλεννογόνου και εκχυμώσεις στην ανώτερη οπίσθια επιφάνεια του κορμού, περιμφαλικά στα σημεία υποδορίας έγχυσης ηπαρίνης και σε αμφοτέρα τα κάτω άκρα.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν τα εξής: Hct: 34,5%, Hb: 11,6 g/dL, MCV: 86 fL, MCH: 28,6 pg, MCHC: 33,2 g/dL, λευκά αιμοσφαίρια: 6400/mm³ (πολυμορφοπύρνα: 65%, λεμφοκύτταρα: 27%, μεγάλα μονοκύρνα: 6%, ηωσινόφιλα: 2%), αιμοπετάλια: <5000/mm³, ΤΚΕ: 24 mm/1h ώρα, χοληστερίνη: 182 mg/dL, τριγλυκερίδια: 125 mg/dL, ολική χοληρυθρίνη: 0,8 mg/dL, άμεση χοληρυθρίνη: 0,09 mg/dL, λευκώματα: 7,7 g/dL, λευκωματίνη: 4,2 g/dL, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST): 27 U/L (φυσιολογικές τιμές, ΦΤ: 10–40), αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT): 37 U/L (ΦΤ: 10–40), γ-γλουταμινική τρανσπεπιδάση (γGT): 19 U/L (ΦΤ: 10–75), αλκαλική φωσφατάση (ALP): 99 U/L (ΦΤ: 20–130), γαλακτική αφυδρογονάση (LDH): 189 IU/L (ΦΤ: 120–230), κρεατινική φωσφοκινάση (CPK): 34 U/L, χρόνος προθρομβίνης (PT): 12,4 sec (INR: 0,93), aPTT: 27,6 sec. Ινωδογόνο: 360 mg/dL, DD 0,37, FS (-). Γενική ούρων: ειδικό βάρος 1013, pH όξινο, Hb (+++), πυοσφαίρια 2–4 κ.ο.π., ερυθρά 6–8 κ.ο.π., πολλοί μικροορ-γανισμοί.

Έγινε περαιτέρω έλεγχος για υποκείμενα νοσήματα. Η α₁-εμβρυϊκή πρωτεΐνη ήταν 2,9 ng/mL (ΦΤ <10), τα αντιπυρηνικά αντισώματα, τα αντι-dsDNA, τα αντισώματα έναντι λείων μυϊκών ιών, τα αντιμιτοχονδριακά, τα αντικαρδιολιπινικά, τα αντι-Ro, τα αντι-La, τα αντι-ENA και τα αντι-RNP αντισώματα ήταν αρνητικά. Η δοκιμασία ρευματοειδούς παράγοντα και η VDRL ήταν αρνητικές. Τα αντισώματα έναντι HIV και HCV ήταν αρνητικά. Οι ορολογικοί δείκτες της ηπατίτιδας Β είχαν ως εξής: HBsAg (-), anti-HBs (+) 320,3, anti-HBe (+) και anti-HBc (+). Τα αντισώματα κλάσης IgM έναντι του ιού Epstein Barr, του μεγαλοκυτταροϊού, των ιών του έρπητα (HSV 1, 2) και του τοξοπλάσματος ήταν αρνητικά.

Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων: λευκωματίνες: 45,8%, α₁: 4,6%, α₂: 9,4%, β: 10,7%, γ: 29,5%. Η ανοσοηλεκτροφόρηση προσδιόρισε διάχυτη αύξηση της γ-σφαιρίνης. Με ανοσοκαθίλωση διαπιστώθηκε διάχυτη αύξηση IgG-κ και λ και διάχυτες IgA και IgM.

Υποβλήθηκε 19.9.2002

Εγκρίθηκε 22.5.2003

Ο ποσοτικός προσδιορισμός των ανοσοσφαιρινών έδειξε: IgG: 2250 (ΦΤ: 694–1618) mg/dL, IgA: 121 (ΦΤ: 68–378) mg/dL, IgM: 171 (ΦΤ: 60–263) mg/dL, κ: 2020 (ΦΤ: 574–1276) mg/dL, λ: 787 (ΦΤ: 269–638) mg/dL, α₂-μικροσφαιρίνη: 225 (ΦΤ: 131–293) mg/dL.

Ο τίτλος του ολικού αιμολυτικού συμπληρώματος (CH50) ήταν 580 U/L (ΦΤ: 275–1105 U/L), του C3 1,16 g/L (ΦΤ: 0,66–1,5 g/L) και του C4 0,13 g/L (ΦΤ: 0,1–0,4 g/L).

Βυθοσκόπηση: Σαφή όρια θηλών άμφω. Δεν διαπιστώθηκαν αιμορραγίες. Αγγεία με γενικευμένη στένωση μετρίου βαθμού.

Σε μυελόγραμμα, τα μεγακαρυοκύτταρα ήταν αρκετά, με κυανό πρωτόπλασμα και ευδιάκριτη μεμβράνη και διατηρούσαν την κοκκίωσή τους.

Τα αντισώματα έναντι της ηπαρίνης (αντι-Hep-PF4), κλάσης IgG, με ανοσοενzymική ποιοτική μέθοδο (ELISA-Asserachrom HPIA), ήταν θετικά.

Η ασθενής τέθηκε σε αγωγή με γ-σφαιρίνη (400 mg/kg βάρος σώματος). 24 ώρες μετά από τη διακοπή της ηπαρινοθεραπείας, λόγω της βαρύτητας θρομβοπενίας και των συνεχιζόμενων αιμορραγικών εκδηλώσεων (ουλορραγία), που απέτρεψαν την άμεση χορήγηση ινσουλίνης, κρίθηκε επιβεβλημένη η μετάγγιση αιμοπεταλίων. Τα πολλαπλά στηθαγικά επεισόδια, που εκδήλωσε κατά την τριήμερη νοσηλεία της, υποχρέωσαν την εκ νέου μεταφορά της σε καρδιολογική μονάδα, όπου μετά την ανάκαμψη της θρομβοπενίας (7η ημέρα) χορηγήθηκε ινσουλίνη. Μετά από 1,5 μήνα, η ασθενής υποβλήθηκε σε επιτυχή αορτοστεφανιαία παράκαμψη.

ΣΧΟΛΙΟ

Η θρομβοπενία από ηπαρίνη, η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο συμπεριλαμβάνονται σήμερα στον όρο αυτοάνοσες διαταραχές των αιμοπεταλίων και χαρακτηρίζονται από την εμφάνιση θρομβοπενίας ανοσολογικής αρχής, που συχνά συνοδεύεται από θρόμβωση (αυτοάνοση θρομβοφιλία).³ Μετά την αιμορραγία, που αποτελεί τη σοβαρότερη επιπλοκή της ηπαρινοθεραπείας (1–33% των περιπτώσεων), η θρομβοπενία, που παραδόξως συνοδεύεται από θρόμβωση, κατέχει την αμέσως επόμενη θέση.⁴ Αναγνωρίζονται δύο κύριοι τύποι θρομβοπενίας από χρήση ηπαρίνης.

Πρώιμη ήπια θρομβοπενία (τύπου I) μπορεί να εμφανιστεί την 1n–4n ημέρα από την έναρξη της αγωγής. Σπάνια διαπιστώνεται μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων <100.000 mm³, που επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα σε λίγες ημέρες, χωρίς να απαιτηθεί διακοπή της ηπαρινοθεραπείας, και δεν συνοδεύεται από αιμορραγία ή θρόμβωση.⁵

Αντίθετα, η ανοσολογικής αρχής θρομβοπενία που συσχετίζεται με τη χρήση ηπαρίνης (τύπου II) θεωρείται, αναμφίβολα, η σημαντικότερη θρομβοπενία που αποδίδεται σε φάρμακα.⁶ Η βαρύτητα των κλινικών της εκδηλώσεων εκφράζεται, παραδόξως, με σοβαρές θρομβωτικές επιπλοκές σε ποσοστό >60%,⁶ που συνοδεύονται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα (>30%).⁷

Η συχνότητα της θρομβοπενίας τύπου II υπολογίζεται στο 1–5% των περιπτώσεων.⁷ Εμφανίζεται μετά την 4n ημέρα από την έναρξη της ηπαρινοθεραπείας (5n–15n) και σπανιότερα μετά τη 2n εβδομάδα.⁵ Παλαιότερη εναισθητοποίηση στην ηπαρίνη συχνά υποδηλώνει την ταχεία ή την άμεση εμφάνιση της διαταραχής (μέσα σε λεπτά, ώρες ή ημέρες) μετά τη δεύτερη έκθεση.^{8,9} Ο αριθμός των αιμοπεταλίων συνήθως κυμαίνεται <100.000–150.000/mm³, με μέση χαμηλότερη τιμή ~50.000/mm³, σε αντίθεση με άλλες ανοσολογικού τύπου θρομβοπενίες, όπου παρατηρούνται σημαντικά χαμηλότερες τιμές. Ελάττωση του αριθμού τους περισσότερο από το 30–50% της αρχικής τιμής αναφοράς αποτελεί ισχυρή ένδειξη της επιπλοκής.⁵ Μετά την απόσυρση της ηπαρίνης, ο αριθμός των αιμοπεταλίων επανέρχεται στο φυσιολογικό εντός 7–10 ημερών,⁶ σπάνια μετά από αρκετές εβδομάδες, αλλά τα αντιηπαρινικά αντισώματα εξακολουθούν να ανιχνεύονται στον ορό για 4–6 εβδομάδες ακόμη.⁵ Όμως, στο 10% των περιπτώσεων με θρομβοπενία δεν ανιχνεύονται αντιηπαρινικά αντισώματα, ακόμη και με τις νεότερες ανοσοενzymικές μεθόδους, που παρουσιάζουν υψηλή ευαισθησία (98%) και ειδικότητα (94%).¹⁰

Ο πλέον αποδεκτός μηχανισμός παθογένεσης του συνδρόμου θεωρείται η δημιουργία αντισωμάτων (κυρίως IgG, σπανιότερα IgM ή IgA) έναντι αντιγονικού στόχου, που συνήθως είναι το σύμπλεγμα παράγοντας των αιμοπεταλίων 4 (platelet factor 4, PF4)/ηπαρίνη ή άλλη γλυκοζαμινογλυκάνη.⁶ Οι θρομβωτικές επιπλοκές πιθανώς συσχετίζονται με την πυροδότηση σειράς εξελίξεων, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται (α) η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η παραγωγή προπηκτικών αιμοπεταλιακών μικροσωματιδίων (platelet microparticles), (β) η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και (γ) η εξουδετέρωση της αντιπηκτικής δράσης της ηπαρίνης (αντίσταση στην ηπαρίνη) από αυξημένη έκλυση του PF4.⁵

Παρότι ο κίνδυνος ανάπτυξης θρομβοπενίας τύπου II είναι υψηλότερος όταν χρησιμοποιείται μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, το ίδιο φαινόμενο μπορεί να παρατηρηθεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια της ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους, η οποία θεωρητικά εμφανίζει μέχρι 100% διασταυρούμενη αντίδραση *in vitro* με τα αντιηπαρινικά IgG αντισώματα.^{4,5}

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων GPIIb/IIIa των αιμοπεταλίων έχουν επίσης συσχετιστεί με την εκδήλωση βαριάς θρομβοπενίας και αιμορραγίας, που εμφανίζουν πτωχή πρόγνωση και απαιτούν για την αντιμετώπισή τους την άμεση μετάγγιση αιμοπεταλίων.^{1,11} Από τις τρεις ουσίες της κατηγορίας, που βρίσκονται σήμερα στη διάθεση του κλινικού ιατρού, συχνότερα παρατηρείται η επιπλοκή με την αμπισιμίμπη (0,3–1%) και σπανιότερα με την επιφιμπάτιδη (0–0,2%). Στους ασθενείς που πρόκειται να αναπτύξουν οξεία βαριά θρομβοπενία, ο αριθμός των αιμοπεταλίων 2–4 ώρες μετά την έναρξη της αγωγής συνήθως εμφανίζει σημαντική πτώση.^{1,12}

Η περιγραφόμενη περίπτωση βαριάς θρομβοπενίας εκδηλώθηκε κλινικά 6 ημέρες μετά την έναρξη της συνδυασμένης αγωγής ηπαρίνης με ανταγωνιστή των υποδοχέων GPIIb/IIIa. Δεν αναφέρθηκε ιστορικό έκθεσης στην ηπαρίνη τουλάχιστον κατά τους τελευταίους δύο μήνες. Άλλα αίτια θρομβοπενίας δεν ανευρέθησαν.

Παρότι η ανίχνευση θετικών αντιηπαρινικών αντισωμάτων στον ορό της ασθενούς υποδηλώνει συσχετισμό της αιματολογικής διαταραχής με τη λήψη ηπαρίνης, η ιδιαιτερότητα της περιγραφόμενης περίπτωσης πηγάζει από την ανεύρεση εξαιρετικά χαμηλής τιμής αιμοπεταλίων. Βαριά θρομβοπενία με αιμορραγικές εκδηλώσεις πολύ σπάνια περιγράφεται στην ανοσολογικού τύπου θρομβοπενία που συσχετίζεται με τη λήψη ηπαρίνης, ενώ, αντίθετα, χαρακτηρίζει τυπικά την παρατηρούμενη από χρήση των αναστολέων GPIIb/IIIa. Πιθανότατα, στην περίπτωση της ασθενούς, η βαριά επιπλοκή οφειλόταν στη δράση και των δύο φαρμάκων, γεγονός που απέτρεψε τη χορήγηση ιρουδίνης και επέβαλε τη μετάγγιση αιμοπεταλίων.

Στην κλινική πράξη φαίνεται αναγκαία η συνέχιση της αντιπηκτικής θεραπείας, ακόμη και σε απουσία κλινικών ενδείξεων θρόμβωσης μετά την απόσυρση της ηπαρινοθεραπείας. Προτείνεται η επιλογή ενός από τους παράγοντες που αναστέλλουν την παραγωγή θρομβίνης, όπως dapranoid sodium, lepirudin, argatroban, η οποία θα πρέπει να γίνεται κυρίως με βάση τις φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες λόγω έλλειψης συγκριτικών μελετών αποτελεσματικότητας. Ως συμπληρωματική αγωγή σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών έχουν χρησιμοποιηθεί η θρομβεκτομή, η θρομβόλυση (διάσωση μέλους), μεγάλες δόσεις γ-σφαιρίνης ενδοφλεβίως, π्लाσμαφαίρεση, σε συνδυασμό πάντα με αντιθρομβινικούς παράγοντες. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι μεταγγίσεις αιμοπεταλίων θα πρέπει να αποφεύγονται σε αυτή την ομάδα ασθενών, επειδή τα μεταγγιζόμενα αιμοπετάλια δυνατόν να ενεργοποιηθούν και να καταστραφούν με τον ίδιο

μηχανισμό. Όμως, σε περιπτώσεις βαριάς αιμορραγίας μπορούν να χορηγηθούν, ειδικά όταν η ηπαρίνη αποσυρθεί για τουλάχιστον 24 ώρες.^{4,5,13,14}

Συμπερασματικά, η θρομβοπενία αποτελεί κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σήμερα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των οξέων ισχαιμικών συνδρόμων. Όταν εκφράζει το αποτέλεσμα συνδυασμένης αντιθρομβωτικής αγωγής, μπορεί να δημιουργήσει σημαντικά προβλήματα διαφορικής διάγνωσης. Η ευαισθητοποίηση του κλινικού ιατρού, η λογική χρήση των συνδυασμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων και η έγκαιρη επιλογή κατάλληλης θεραπευτικής παρέμβασης, συχνά πριν από την εργαστηριακή τεκμηρίωση της διάγνωσης, δυνατόν να αναστρέψουν την περαιτέρω εξέλιξη της επιπλοκής.

ABSTRACT

An unusual case of severe thrombocytopenia in a patient with unstable angina

V.A. SEVASTIANOS,¹ E. NOMIKOU,² M. DEUTSCH,¹ K. TZANNOS,¹ S.P. DOURAKIS¹

¹Academic Department of Medicine, "Hippokration" General Hospital, Athens, ²Regional Transfusion and Hemophilia Center, "Hippokration" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2003, 20(2):210–213

Thrombocytopenia is a common side effect of the drugs presently used in the management of acute coronary syndromes. Heparin mediated immune thrombocytopenia is the most important cause of thrombocytopenia attributable to drugs and, curiously, it is associated with thrombosis. An unusual case is described of a 64 year-old female patient, who manifest severe thrombocytopenia accompanied by hemorrhagic manifestations six days after the initiation of unfractionated heparin and membrane platelet glycoprotein receptor antagonists GPIIb/IIIa combination therapy. Similar findings have been recognized rarely in immune mediated thrombocytopenia related to heparin, but are typical of those observed with use of the glycoprotein inhibitors. Other known causes of thrombocytopenia were excluded and despite the detection of heparin dependent antibodies in her serum, it was considered that in this patient the severe side effect was due to the combined action of both agents. The severity of this complication discouraged hirudin administration and necessitated platelet transfusion. In

conclusion, thrombocytopenia due to the effect of combination antithrombotic treatment can create major problems of differential diagnosis. The alertness of the physician in the early recognition of the complication, the appropriate use of combined therapeutic approaches and the immediate decision for treatment, even before laboratory confirmation of the diagnosis, can prevent further progression of the condition, which may otherwise prove lethal.

.....
Key words: Drug induced severe thrombocytopenia, GPIIb/IIIa antagonists, Heparin

Βιβλιογραφία

1. COLLER BS. Anti-GPIIb/IIIa drugs: current strategies and future directions. *Thromb Haemost* 2001, 86:427–443
2. 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 or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995, 332:1330–1335
3. CALIGARIS-CAPPIO F. How immunology is reshaping clinical disciplines: the example of haematology. *Lancet* 2001, 358:49–55
4. WALENGA JM, BICK RL. Heparin-induced thrombocytopenia, paradoxical thromboembolism and other side effects of heparin therapy. *Med Clin North Am* 1998, 82:635–658
5. WARKENTIN TE, CHONG BH, GREINACHER A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 1998, 79:1–7
6. RAIBLE MD. Hematologic complications of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 1999, 25(Suppl 1):17–21
7. CHONG BH, PILGRIM RL, COOLEY MA, CHESTERMAN CN. Increased expression of platelet IgG Fc receptors in immune heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 1993, 81:988–993
8. WARKENTIN TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a clinicopathologic syndrome. *Thromb Haemost* 1999, 82:439–447
9. WARKENTIN TE, KELTON JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001, 344:1286–1292
10. AMIRAL J, MARFAING-KOKA A, PONCZ M, MEYER D. The biological basis of immune heparin-induced thrombocytopenia. *Platelets* 1998:77–91
11. BERKOWITZ SD, HARRINGTON RA, RUND MM, TCHENG JE. Acute profound thrombocytopenia after C7E3 Fab (abciximab) therapy. *Circulation* 1997, 95:809–813
12. ANONYMOUS. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000, 356:2037–2044
13. GREINACHER A. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1999, 82:457–467
14. SCHMIDT OH, LANG W. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic arterial occlusion treated with recombinant hirudin. *N Engl J Med* 1997, 337:1389

Corresponding author:

S.P. Dourakis, 28 Achaia street, GR-115 23 Athens, Greece
 E-mail: spiros@ath.forthnet.gr

.....