

# Trombocitopenia Induzida pela Heparina – Causa Rara de Tromboembolismo Venoso

## *Heparin-Induced Thrombocytopenia – A Rare Cause of Venous Thromboembolism*

— C. Barreiros<sup>1</sup>, L. Meireles Brandão<sup>1</sup>, D. Silva<sup>1</sup>, R. Maia<sup>1</sup>, C. Rodrigues<sup>2</sup>, D. Guerra<sup>2</sup> —

### Resumo

A trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) é uma condição ameaçadora de vida, ocorrendo como reação adversa à heparina (não fraccionada ou de baixo peso molecular) e resulta da formação de anticorpos contra o fator 4 das plaquetas (PF4).

Descrevemos o caso de uma mulher de 88 anos, com fratura da bacia, que foi medicada com heparina de baixo peso molecular para profilaxia de tromboembolismo venoso. Duas semanas depois é-lhe diagnosticada TIH, manifestada por tromboembolia pulmonar, trombose venosa profunda do membro inferior esquerdo e trombocitopenia, confirmada pela presença de anticorpos anti-fator 4 plaquetário.

Alterada hipocoagulação para argatroban. Verificou-se melhoria clínica e analítica progressiva, com normalização do valor das plaquetas.

**Palavras-chave:** trombocitopenia; heparina; embolia pulmonar; trombose venosa profunda

### Abstract

*Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a life threatening condition, occurring as an adverse reaction to heparin (unfractionated or low molecular weight) and results from the formation of antibodies against platelet factor 4 (PF4).*

*We describe a case of an 88-year-old woman with a basin fracture who was medicated with low molecular weight heparin for prophylaxis of venous thromboembolism. Two weeks later she was diagnosed with HIT, manifested by pulmonary thromboembolism, deep venous thrombosis of the left lower limb and thrombocytopenia, confirmed by the presence of anti-platelet factor 4 antibodies.*

*Hypocoagulation was changed to argatroban. Progressive clinical and analytical improvement was observed, with normalization of the platelet value.*

**Keywords:** thrombocytopenia; heparin; pulmonary embolism; deep venous thrombosis

### INTRODUÇÃO

A trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) é uma condição ameaçadora de vida, caracterizada como uma reacção adversa à heparina (não fraccionada ou de baixo peso molecular). Trata-se de um processo imune-mediado que resulta da formação de anticorpos contra o factor 4 das plaquetas (PF4).<sup>(1)</sup> Além da trombocitopenia (raramente inferior a  $20 \times 10^9$  plaquetas/L) está associada a graves e paradoxais complicações trombóticas, venosas e arteriais, e morte.<sup>(2)</sup>

O processo fisiopatológico não está completamente estabelecido, contudo, pensa-se que

após a infusão de heparina, ocorra um aumento da concentração de PF4, que é libertada pela plaqueta activa. O PF4 possui alta afinidade de ligação com a heparina e outros glicosaminoglicanos presentes na superfície da célula endotelial, originando o complexo imunogénico PF4/heparina. De seguida, ocorre a produção de anticorpos IgG anti-complexo PF4/heparina. Estes imunocomplexos são capazes de se ligarem à superfície das plaquetas, activando-as. A activação das plaquetas permite a libertação de mais PF4 perpetuando este ciclo, promovendo a libertação de micropartículas plaquetárias pró-trombóticas e a activação dos monócitos e células endoteliais, resultando

num estado pró-trombótico. Estas plaquetas activadas vão ser captadas pelo sistema retículo endotelial, provocando trombocitopenia.<sup>(1)</sup>

### CASO CLÍNICO

Descrevemos o caso de uma mulher de 88 anos, caucasiana, autónoma, com história de hipertensão arterial, medicada e controlada, doença respiratória crónica não especificada, hipertiroidismo, osteoporose e trombose venosa profunda em 2013, que esteve hipocoagulada com rivaroxabano até maio de 2017.

A 31 de Agosto teve queda accidental com fratura da bacia (ramos isquiopúbicos direitos) e

1 - Interno (a) de Medicina Interna. Serviço de Medicina 1 - Unidade Local de Saúde do Alto Minho – Hospital de Santa Luzia, Viana do Castelo, Portugal.

2 - Assistente de Medicina Interna. Serviço de Medicina 1 - Unidade Local de Saúde do Alto Minho – Hospital de Santa Luzia, Viana do Castelo, Portugal.

traumatismo do antebraço direito. Observada no serviço de urgência (SU) e medicada com paracetamol e enoxaparina 40 mg/dia. Duas semanas depois iniciou dispneia progressiva, tosse seca e náuseas, voltando ao SU a 17 de setembro. Desconhecida febre, sob paracetamol fixo. Na admissão polipneica, hipotensa (T.A: 84/52 mmHg) e taquicárdica (FC: 100bpm). Temperatura axilar: 37,3°C e saturação de oxigênio em ar ambiente de 91%. Na auscultação pulmonar crepitações nos 2/3 inferiores do hemitórax esquerdo. Sem edema dos membros inferiores ou outros sinais inflamatórios.

Analticamente (Quadro I) anemia normocítica, normocrômica, leucocitose, trombocitopenia, proteína C reactiva elevada, assim como a troponina e o BNP. Eram desconhecidos valores prévios de plaquetas. Gasimetria revelou insuficiência respiratória tipo 1 com hipocapnia (Quadro I). A radiografia do tórax mostrou hipotransparência na metade inferior do campo pulmonar esquerdo (Figura 1). Electrocardiograma com ritmo sinusal e bloqueio incompleto de ramo direito. TC Tórax com angio-TC revelou tromboembolismo pulmonar bilateral, em ramos principais e segmentares, derrame

laminar posterior à esquerda e opacificações irregulares com tendência a confluência no lobo inferior esquerdo, sugestivo de pneumonia. Foi iniciada heparina não fracionada (protelando-se eventual trombólise), fluidoterapia e anti-biototerapia com ceftriaxone e azitromicina. Como houve melhoria do perfil tensional, não foi efetuada trombólise e foi iniciada enoxaparina 60mg 2x dia. O eco-doppler dos membros inferiores mostrou trombose expansiva da veia femoral profunda distal, poplítea e plexo gêmelo esquerdo. Ecocardiograma transtorácico (EcoTT) revelou hipertrofia ventricular esquerda ligeira, pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) de 44 mmHg + PVC (pressão venosa central), função sistólica bi-ventricular preservada. No internamento verificou-se agravamento progressivo da anemia e da trombocitopenia (valor mínimo de  $23 \times 10^9$ ). TC da bacia excluiu hemorragia secundária à fractura. Além de hemorragias é excluída hemólise. Nesta fase é colocada a hipótese de TIH. Suspendeu-se enoxaparina e foi iniciado argatroban. Simultaneamente foram doseados os anticorpos anti fator 4 plaquetário (Ac anti PF4), cuja positividade de confirmou o diagnóstico de TIH.

Entretanto hemoculturas com isolamento de *Staphylococcus hominis* metilino-sensível, descalando-se a antibioterapia para flucloxacilina. Após cinco dias de tratamento com argatroban, sobreposta varfarina. Houve uma recuperação progressiva com normalização da contagem de plaquetas, assim como da hemoglobina (Quadro I). Verificou-se aumento do derrame pleural esquerdo (Figura 2), com análise citoquímica revelando exsudado (Quadro II). Considerou-se derrame pleural secundário a pneumonia e/ou embolia pulmonar. O exame bacteriológico foi negativo. Relativamente à hipocoagulação a doente necessitou de argatroban durante 14 dias. Já sob varfarina isolada constatou-se INR lábil com valores ora infra ora supraterapêuticos, pelo que foi alterada hipocoagulação para anticoagulante directo. Evolução favorável com alta para a consulta externa.

## DISCUSSÃO

O risco de trombocitopenia induzida pela heparina é superior nas mulheres e é mais frequente em idades superiores a 60 anos. <sup>(2)</sup> É

uma situação rara, que é preciso suspeitar para rapidamente chegar ao diagnóstico. O seu reconhecimento precoce pode melhorar o prognóstico. Estima-se que ocorra em cerca de 1 a 5% dos pacientes sujeitos a terapêutica com heparina durante mais de 4 dias. <sup>(2)</sup> Os eventos trombóticos são a principal causa de morbimortalidade nestes doentes, ocorrendo em cerca de 50% dos doentes, habitualmente após 5 a 14 dias de exposição. <sup>(1,2)</sup> É típica uma queda das plaquetas superior a 50% do valor de base, não baixando além das 20000, como já referido. O facto desta doente não ter análises prévias, para comparar o valor das plaquetas, atrasou a suspeição diagnóstica. A heparina deve ser suspensa de forma imediata. Após a suspensão do

QUADRO I - Evolução analítica.

	17/09	18/09	19/09	20/09	21/09	25/09	26/09	02/10	20/10
Hb (g/dL)	10	8.8	8.1	7.6	8.6	9.0	9.2	11.5	12.1
VGM/CHGM	90.2/32			88					
Leucócitos ( $10^9/L$ )	18.24	11.1	9.24	8.6	10.19	7.51		5.28	8.35
Neut (%)	89	85.3	79.9	72.3	73	70.6		67	
Plaquetas ( $10^9/uL$ )	73	51	31	27	23	89	114	163	246
Ur/Creat				38/0.59			47/0.77		
BT/BD (mg/dl)				0.84/0.37					
AST/ALT (U/L)				20/25					
FA/GGT (U/L)	160/52			109/33					
PCR (mg/dl)	44.4			18.8			11 6.5		
Haptoglobina	18			Normal					
Teste de coombs				Neg					
Imunoglobulinas				Normal					
Cinética de ferro				Normal					
Ac Fólico/VitB12				Normal					
GSA (21%)	pH: 7,46; pCO2: 28 mmHg; pO2: 55 mmHg; HCO3: 19.9 mmol; SatO2: 90%								



FIGURA 1 - Radiografia de tórax, incidência anteroposterior (AP).

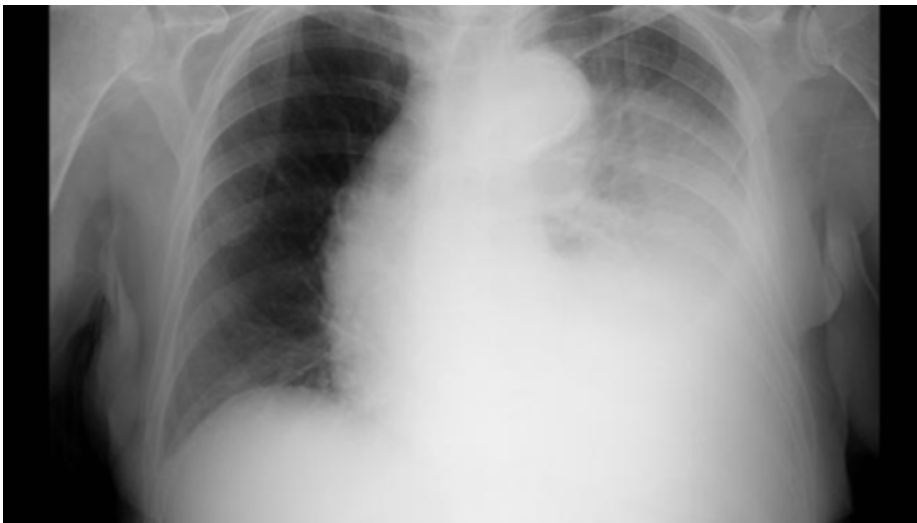


FIGURA 2 - Radiografia de tórax (10/10).

fármaco a resolução da trombocitopenia ocorre nos primeiros 7 dias, tal como verificado neste caso clínico.<sup>(3)</sup> Outra das manifestações é a síndrome inflamatória aguda, não constatada neste caso. A presença de anticorpos contra PF4 confirma o diagnóstico.<sup>(2,3)</sup>

Mesmo na ausência de evento trombótico, deve ser iniciado um anticoagulante alternativo pelo menos de 1 a 3 meses, não estando bem definido este *timing*. Se ocorrer um

evento trombótico a anticoagulação deve ser mantida de 3 a 6 meses, consoante o evento.<sup>(1,3)</sup> A varfarina não está indicada na fase inicial, pelo risco de gangrena venosa e necrose de pele (diminuição rápida da proteína C). Pode, contudo, ser usada após normalização das plaquetas, havendo um período de sobreposição de pelo menos 5 dias. As transfusões de plaquetas não estão indicadas, pelo risco trombótico.

QUADRO II - Análise de líquido pleural.

	16/10
Leucócitos	1271
Neutrófilos (%)	25
Linfócitos (%)	58
Glicose (mg/dl)	189
Proteínas (mg/dl)	3.9
LDH	281
pH	7.48

A reexposição à heparina deve ser evitada, embora os anticorpos anti-PF4 desapareçam 100 dias após a última administração de heparina.<sup>(3)</sup> Teoricamente os anti-coagulantes directos serão alternativas, contudo, os dados que existem *off label* ainda não são suficientes para uma recomendação formal. A experiência que existe é positiva.<sup>(4)</sup> Dada a labilidade do INR desta doente, considerou-se, em conjunto com a imunohemoterapia, ser a melhor opção neste caso. ▲

*Os autores supra-citados declaram não ter qualquer conflito de interesses.*

#### Correspondência:

Cátia Eliana Carvalho Barreiros.

Pomares-Cousso

4960-120 Melgaço

catiabarreiros@gmail.com

#### BIBLIOGRAFIA

1. Arepally G. Heparin-induced thrombocytopenia. 2017 May; 129(21): 2864-2872
2. Coutre S. Clinical presentation and diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. Uptodate 2017 [consultado 2017 Out]. Disponível em <http://www.uptodate.com>
3. Coutre S. Management of heparin-induced thrombocytopenia. Uptodate 2017 [consultado 2017 Out]. Disponível em <http://www.uptodate.com>
4. Skelley J, Kyle J, Roberts R. Novel oral anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. J Thromb Thrombolysis. 2016 Aug; 42(2): 172-8