

SARS-CoV-2 infekcija, PATE ir heparino indukuota trombocitopenija: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

SARS-CoV-2 infection, PE, and heparin-induced thrombocytopenia: a clinical case and literature review

Ieva Ruzgytė¹, Daiva Radzisauskienė²

¹ Vilnius university Faculty of Medicine. ievuteruzgyte@gmail.com

² Clinic of Infectious Diseases and Dermatovenerology, Institute of Clinical Medicine, Vilnius University Faculty of Medicine



Ieva Ruzgytė
Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas



Doc. Daiva Radzisauskienė
Vilniaus universiteto Medicinos
fakulteto Klinikinės medicinos
instituto Infekcinių ligų ir
dermatovenerologijos klinika

Santrauka

Įžanga. SARS-CoV-2 padidina hiperkoaguliacijos tikimybę. Trombų susidarymui išvengti profilaktiškai skiriamas heparinas. Heparino indukuota trombocitopenija (HIT) – reta, potencialiai mirtina imuninės sistemos būklė, pasireiškianti kaip heparino sukelta komplikacija, galinti lemti trombų formavimąsi.

HIT dažnis pacientams, gaunantiems terapines heparino dozes, yra 0,5–1 proc. Ši būklė įtariama, kai trombocitų skaičius kraujyje sumažėja 50 proc. arba yra mažesnis nei $150 \times 10^9/L$, dažniausiai praėjus 5–10 dienų nuo heparino skyrimo pradžios.

Darbo metodika. Paciento medicinos dokumentų duomenų analizė. Darbo rengimui buvo gautas raštiškas paciento sutikimas. Literatūros apžvalga – literatūros šaltinių paieška buvo atlikta duomenų bazėse *Google Scholar*, *PubMed*, įtraukiant tyrimus, publikuotus anglų kalba 2013–2023 metais. Paieškai naudoti raktažodžiai ir jų deriniai: *heparin induced thrombocytopenia*, *pulmonary embolism*, *SARS-CoV-2*, *argatroban*, *rivaroxaban*.

Klinikinis atvejis. Pacientas sirgo COVID-19 sukelta sunkia pneumonija su kvėpavimo nepakankamumu. Skirtas standartinis COVID-19 antivirusinis gydymas remdesiviru, antiuždegiminis 10 dienų trukmės gydymas deksametazonu, tromboembolinių komplikacijų prevencija nadroparinu. Dėl ūminio kvėpavimo funkcijos nepakankamumo pacientas buvo gydomas intensyviosios terapijos palatoje 10 dienų, vėliau perkeltas į infekcinių ligų skyrių. 15 gydymo stacionare dieną jam diagnozuota HIT. 18 dieną pakartotas D dimerų tyrimas – D dimerai buvo gerokai padidėję. Atlikus krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos angiografiją, diagnozuota PATE. Skirtas gydymas argatrobanu (titruojant pagal ADTL) į veną.

Išvados. Remiantis šio klinikinio atvejo analize, galima teigti, kad SARS-CoV-2, HIT ir plaučių arterijos tromboembolija (PATE) šiuo klinikiu atveju yra tarpusavyje susijusios patologinės būklės. Nors visų 3 įvykių kartu tikimybė nėra didelė, literatūroje yra aprašyta ir tokių atvejų. Rizika susirgti SARS-CoV-2, HIT ir plaučių embolija kartu išlieka, todėl medikams svarbu atidžiai stebėti pacientų, užsikrėtusių SARS-CoV-2, ir / ar pacientų, kuriems skiriamas heparinas, būklę, kartoti kraujo tyrimus, siekiant laiku diagnozuoti trombocitopeniją bei individualiai spręsti dėl tinkamiausio gydymo. Vakcinacija nuo COVID-19 būtų sumažinusi sunkios pneumonijos ir kitų komplikacijų išsivystymo riziką.

Reikšminiai žodžiai: HIT, plaučių embolija, SARS-CoV-2, argatrobanas.

Summary

Introduction. The SARS-CoV-2 virus increases the likelihood of hypercoagulation. Heparin is used prophylactically to prevent the formation of clots. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a rare but potentially fatal immune condition that occurs as a complication of heparin use and can lead to thrombus formation. The incidence of HIT in patients receiving therapeutic doses of heparin is 0.5–1%. This condition is suspected when the platelet count decreases by 50% or falls below $150 \times 10^9/L$, most commonly occurring 5–10 days after the initiation of heparin therapy.

Methods. Analysis of the patient's medical records. Written consent was obtained from the patient for the preparation of this work. Literature review – a literature search was conducted in the Google Scholar and PubMed databases, including studies published in English between 2013 and 2023. Keywords and combinations used for the search included: HIT, pulmonary embolism, SARS-CoV-2, argatroban, rivaroxaban.

Clinical case. The patient had severe pneumonia caused by COVID-19, accompanied by respiratory failure. Standard COVID-19 antiviral treatment with remdesivir was administered, along with a 10-day course of dexamethasone for inflammation, and nadroparin for the prevention of thromboembolic complications. Due to acute respiratory failure, the patient was treated in the intensive care unit for 10 days and later transferred to the infectious diseases department. On the fifteenth day of hospitalization, HIT was diagnosed. On the 18th day, a repeat D-dimer test showed significantly elevated levels, and pulmonary embolism (PE) was diagnosed via chest computed tomography angiography. Treatment with argatroban (titrated based on aPTT) was initiated intravenously.

Conclusion. Based on the analysis of this clinical case, it can be concluded that SARS-CoV-2, HIT, and PE are interrelated pathological conditions in this case. Although the likelihood of all three events occurring together is low, similar cases have been described in the literature. The risk of developing SARS-CoV-2, HIT, and PE simultaneously remains, making it crucial for physicians to closely monitor patients with SARS-CoV-2 infection and / or those receiving heparin, repeat blood tests regularly, and promptly diagnose thrombocytopenia. Treatment should be individualized for each case. Vaccination against COVID-19 would have reduced the risk of severe pneumonia and other complications.

Keywords: HIT, pulmonary embolism, SARS-CoV-2, argatroban.

Ižanga

SARS-CoV-2 padidina hiperkoaguliacijos tikimybę. Pagrindinis protrombotinės COVID-19 diatezės veiksnys – viruso pažeistas kraujagyslių endotelis [1]. Stacionare gydomiems pacientams trombozų susidarymui išvengti skiriami vaistai kraujo krešėjimo sistemai slopinti, dažniausiai nadroparinas [2]. HIT yra reta, bet potencialiai mirtina imuninės sistemos sukeliamą būklę, pasireiškianti kaip heparino vartojimo komplikacija, susijusi su trombozų formavimusi [3].

SARS-CoV-2 infekcija ir HIT – protrombotinės būklės, kurios gali lemti trombozų susiformavimą. Trombams nukeliavus ir užkimšus plaučių arteriją, išsivysto gyvybei pavojinga komplikacija – PATE [1].

Tikslas – aprašyti HIT ir PATE, pasireiškusių pacientui, sirgusiam COVID-19, klinikinį atvejį, atlikti literatūros apžvalgą, siekiant nustatyti sąsajas tarp SARS-CoV-2 infekcijos, PATE ir HIT.

Metodai

- Paciento medicinos dokumentų duomenų analizė. Darbo rengimui buvo gautas raštiškas paciento sutikimas.
- Literatūros apžvalga – literatūros šaltinių paieška buvo atlikta duomenų bazėse *Google Scholar*, *PubMed*, įtraukiant tyrimus, publikuotus anglų kalba 2013–2023 metais. Paieškai naudoti reikšminiai žodžiai ir jų deriniai: *HIT*, *pulmonary embolism*, *SARS-CoV-2*, *argatroban*, *rivaroxaban*.

Atvejo aprašymas

61 metų vyras 2021 metais lapkričio 22 dieną buvo hospitalizuotas į Vilniaus universiteto ligoninės *Santaros* klinikų COVID-19 skyriaus Intensyviosios terapijos palatą (ITP) dėl progresuojančio ūminio kvėpavimo nepakankamumo (ŪKN). Pacientas susirgo 2021 metais lapkričio 15 dieną, skundėsi bendru silpnumu, dusuliu, kosuliu. Gretutinės ligos: lėtinė išeminė širdies liga, persirgęs miokardo infarktas, pirminė arterinė hipertenzija,

hipertenzinė kardiomiopatija, stazinis širdies nepakankamumas.

Pacientas nuo SARS-CoV-2 infekcijos nebuvo pasiskiepijęs. COVID-19 pasireiškė sunkia pneumonija su hipokseminiu ŪKN. Skirtas standartinis COVID-19 pneumonijos gydymas antivirusiniu vaistu remdesiviru į veną 5 dienas, deksametazonu į veną 10 dienų, tromboembolinių komplikacijų prevencijai skirtas nadroparinas. Dėl ŪKN gydytas ITP 10 dienų. 18 gydymo stacionare dieną bendrajame kraujo tyrime (BKT) stebėta trombocitopenija (trombocitų 15×10^9), koagulogramoje stebėti padidėję D dimerai (1 lentelė). Buvo įtarta HIT ir antikoaguliacijos reikalaujanti trombozinė komplikacija PATE. Atlikus krūtinės kompiuterinės tomografijos angiografiją, patvirtinta segmentinių šakų PATE diagnozė. Pacientas konsultavosi su hematologu – diagnozuota HIT. Iš pradžių nutrauktas heparinas, skirtas 8 dienų trukmės gydymas argatrobanu į veną 1,5 ml/val. greičiu. Dozės titruotos pagal aktyvinto dalinio tromboplastino laiką ADTL. Standartinė dozavimo schema: ADTL sumažėjus 1,5 karto nuo pradinės vertės, infuzija padidinama 0,5 $\mu\text{g/kg/min.}$; ADTL esant 1,5–3 kartus didesniai, infuzija leidžiama standartiniu 2 $\mu\text{g/kg/min.}$ greičiu; ADTL esant >3 kartus didesniai nei pradinė vertė, infuzija nutraukiama. Visais atvejais infuzijų trukmė – 2 val. Po intraveninio gydymo kurso argatrobanu skirtas rivaroksabanas *per os*.

Stacionare pacientas gydytas 32 dienas.

Atvejo aptarimas ir literatūros apžvalga

COVID-19 sergantiems pacientams yra didesnė trombozų formavimosi rizika. Susidarę trombai gali patekti į plaučių arteriją ir sukelti PATE. Tromboembolinių komplikacijų prevencijai skiriami antikoagulantai, dažniausiai – heparino preparatai. Nors heparinas turi kraują skystinantį poveikį ir yra naudojamas krešulių susidarymo profilaktikai, jis padidina trombocitopenijos riziką. Trombocitopenijos riziką taip pat padidina infekciniai procesai, todėl manoma, kad sergant COVID-19 HIT rizika taip pat yra didesnė. Remiantis literatūros duomenimis, sergant sunkia

1 lentelė. Laboratoriniai tyrimai

	Leukocitai (x 10 ⁹ l)	Trombocitai (x 10 ⁹ l)	CRB (mg/l)	pO2 (mmHg)	D dimerai (μg/l)	ADTL (s)	SPA (proc.)
1 diena	12,84	254	107,6	51,8	–	39,2	101
2 diena	13,23	305	58,8	83,8	–	–	–
3 diena	12,88	371	37,0	68,8	–	–	–
4 diena	16,03	518	–	–	–	–	–
6 diena	17,94	323	79,5	66,2	–	–	–
7 diena	15,58	318	42,5	55,6	–	–	–
8 diena	16,36	315	59,8	66,6	–	–	–
9 diena	19,39	323	58,3	90,1	–	–	–
10 diena	14,15	299	40,9	–	–	–	–
11 diena	14,25	289	25,1	–	980	–	–
12 diena	–	–	–	–	–	29,1	93
15 diena	11,65	49	28,1	–	–	–	–
17 diena	8,79	22	–	–	–	–	–
18 diena	8,69	15 ≥ 25	–	–	46 530	57,5	88
19 diena	10,14	27	–	–	–	107,8 ≥ 78,7 ≥ 108,0	–
20 diena	10,03	56	–	–	–	118 ≥ 82,3	–
21 diena	8,29	49	–	–	–	73,4	–
22 diena	8,61	63	–	–	–	89,2 ≥ 77,5	75
23 diena	8,00	76	–	–	–	78,8 ≥ 87,3	78
24 diena	7,25	91	–	–	–	76,3	–
25 diena	6,90	88	–	–	–	66,7	–
26 diena	7,77	99	–	–	–	–	–
28 diena	6,59	146	–	–	–	66,2	61
29 diena	6,60	149	–	–	–	–	–

COVID-19 forma, trombų formavimosi rizika yra šiek tiek didesnė, nei esant HIT [1]. Yra 2 rūšių HIT: HIT I – neimuninė, gyvybei nepavojinga būklė, pasireiškia 10 proc. atvejų; HIT II – retesnė, potencialiai gyvybei pavojinga būklė, kai imunoglobulino G (IgG) antikūnai atpažįsta heparino ir trombocitų faktorių 4 (PF4), tai susiję su trombų formavimusi ir trombocitopenija, dažniausiai pasireiškia po 5 dienų heparino vartojimo [3]. Ši HIT pasireiškė aprašytu atveju. Su HIT II susijusios trombozės rizika siekia >50 proc., jos komplikacijos – giliųjų venų trombozė (GVT) ir PATE, trombai susidariusiam venoje ir nukeliaus į plaučių arteriją [4]. Išsivysčius PATE sergant COVID-19, mirčių skaičius buvo beveik perpus didesnis, palyginti su nesergančiais šiuo virusu, bet sergančiais PATE pacientais. Mokslininkų manymu, pagrindinė mirties priežastis – COVID-19, o ne PATE.

Pastebėta, kad sergantys COVID-19 pacientai buvo hospitalizuojami ilgesnį laiką. COVID-19 ir PATE sergantys asmenys buvo dažniau hospitalizuojami, nei sergantys tik PATE. PATE simptomai tarp abiejų grupių nesiskyrė – klinikinės būklės sunkumas labiau priklausė nuo to, ar pacientas sirgo COVID-19, ar ne, tačiau sergantieji COVID-19 rečiau skundėsi kojų skausmu ir patinimu. Pacientams, sergantiems PATE, bet nesergantiems COVID-19, dažniau nustatytos trombozės pagrindinėje plaučių arterijoje, o COVID-19 sergantiems pacientams dažniau stebėtos trombozės mažesnėse arterijose. Paly-

ginus abiejų grupių pacientus, nebuvo pastebėta kliniškai reikšmingų skirtumų tarp krešulių lokacijos ir GVT buvimo [5]. Sergant COVID-19, mirštamumo riziką padidina nustatytos trombinės būklės, PATE. Trombai rečiau susidaro galūnių venose, dažniau – smegenų ar širdies kraujagyslėse, tačiau PATE ir COVID-19 atveju trombai yra laikomi santykinai dažna viruso komplikacija (kiek daugiau nei 20 proc. esant pneumonijai). Kuo sunkesnė COVID-19, tuo didesnė trombų susidarymo rizika [1].

Įtariant HIT, reikia nutraukti hepariną, jį pakeisti kitais antikoagulantais [6]. Parenkant tinkamą gydymą, svarbu atsižvelgti į vaisto savybes (prieinamumą, antikoaguliacinio veikimo stebėjimą, veikimo pusperiodį, kt.), paciento būklę (inkstų veiklą, kepenų būklę, kraujavimo riziką, bendros būklės stabilumą). Šiuo atveju buvo pasirinktas argatrobanas – mažos molekulinės masės vaistas, tiesioginis trombino inhibitorius, kuris prisijungia prie trombino aktyvaus centro ir inhibuoja V, VIII ir XIII krešėjimo faktorius, stabdo fibrino formavimąsi bei trombocitų agregaciją [7]. Jis skiriamas, kai ligonio būklė yra sunki, yra didelė kraujavimo rizika ar skubių intervencijų poreikis. Argatrobanas dozuotas pagal ADTL. Vėliau tęstas gydymas tiesioginiu Xa krešėjimo faktoriaus inhibitoriumi, antikoaguliantu rivaroksabanu – šis vaistas yra plačiausiai literatūroje aprašomas medikamentas gydant HIT. Vaistą šiai patologijai ir GVT

gydyti gairėse rekomenduoja Amerikos hematologų asociacija [8]. Tiek argatrobano, tiek rivaroksabano vartojimo nepageidaujamas reiškiny – labai maža kraujavimo rizika [9]. Pacientų, sergančių SARS-CoV-2, gydymo sėkmė labai padidėjo pradėjus skirti netiesioginio veikimo antikoagulantus, gliukokortikoidų ir deguonies terapiją. Vis dėlto labai retais atvejais netiesioginio veikimo antikoagulantai gali sukelti pavojingą būklę – HIT. Sergant SARS-CoV-2, paciento būklę labai apsunkina gretutinės ligos, aptariamu atveju – anamnezėje buvęs miokardo infarktas, aortos koronarinių jungčių operacija, implantuotas kardioverteris defibriliatorius, esama hipertenzinė kardiomiopatija.

Išvados

Remiantis šio klinikinio atvejo analize, galima teigti, kad SARS-CoV-2, HIT ir PATE yra tarpusavyje susiju-

sios patologinės būklės. Sergant COVID-19, yra padidėjusi hiperkoaguliacijos išsivystymo rizika. Tromboembolinių komplikacijų prevencijai skiriant hepariną, padidėja trombocitopenijos išsivystymo rizika. Abi šios būklės gali lemti PATE. Nors visų 3 įvykių kartu tikimybė nėra didelė, rizika SARS-CoV-2 infekcijai, HIT ir PATE pasireikšti kartu išlieka. Vadinasi, medikams svarbu atidžiai stebėti pacientų, užsikrėtusių SARS-CoV-2 infekcija, ir / ar pacientų, kuriems skiriamas heparinas, būklę, kartoti kraujo tyrimus, siekiant laiku diagnozuoti trombocitopeniją, bei kiekvienu atveju individualiai spręsti dėl tinkamiausio gydymo. Vakcinacija nuo COVID-19 būtų sumažinusi riziką išsivystyti sunkiai pneumonijai ir kitoms komplikacijoms.

*Straipsnis recenzuotas
Gauta 2024 03 22
Priimta 2024 09 25*

LITERATŪRA

1. Warkentin TE, et al. COVID-19 versus HIT hypercoagulability, 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7416717/>.
2. Ageno W, et al. Nadroparin for the prevention of venous thromboembolism in nonsurgical patients: a systematic review and meta-analysis - PubMed (nih.gov), 2016. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497987/>.
3. Bircan HA, et al. Massive Pulmonary Embolism in a Patient with Heparin Induced Thrombocytopenia: Successful Treatment with Dabigatran, 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4792501/>.
4. Wirkin T. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and its differentiation from non-HIT thrombocytopenia, 2016. Available at: https://www.thebloodproject.com/wp-content/uploads/2022/06/HIT_WARK-1.pdf.
5. Miro O, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: incidence, risk factors, clinical characteristics, and outcome, 2021. Available at: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/33/3127/6308640>.
6. Soliman S, et al. Ischemic Stroke and Bilateral Pulmonary Embolism in COVID-19: COVID-Associated Coagulopathy or Heparin-Induced Thrombocytopenia, 2022. Available at: <https://www.thejh.org/index.php/jh/article/view/956/626>.
7. Bamrah RK, et al. Argatroban in heparin-induced thrombocytopenia: rationale for use and place in therapy, 2013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3807762/>.
8. Arepally GM, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia. A Focus On Thrombosis, 2020. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.120.315445>.
9. Cuker A, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia, 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6258919/>.



MEDPRAKTIKA
SVETAINĖ MEDIKAMS

- ✓ **Patogesnė registracija į konferencijas**
- ✓ **Galimybė skaityti naujausius leidinius "Online"**
- ✓ **Visi konferencijų pažymėjimai vienoje vietoje**
- ✓ **Pirmieji sužinosite naujienas apie artėjančias konferencijas ir naujausius leidinius**