

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Trombocitopenia indotta da eparina

Premessa

La trombocitopenia indotta da eparina (HIT) è una grave reazione avversa mediata da anticorpi, potenzialmente letale. È una condizione paradossale per due ragioni:

1. sebbene la trombocitopenia sia di solito associata a sanguinamento, in questo caso è associata a trombosi venosa o arteriosa agli arti pericolosa per la vita;
2. la trombosi è una conseguenza dell'uso di eparina, di solito usata nel trattamento di queste condizioni.

I pazienti con HIT sono estremamente ipercoagulabili e quando si verifica un evento trombo-embolico, come un'embolia polmonare, a volte la condizione viene definita come trombocitopenia e trombosi indotta da eparina (HITT).

La HIT pone al clinico sfide impegnative, dalla diagnosi alla gestione (compresa la scelta dell'anti-coagulante e la gestione del sanguinamento): questa revisione si è posta il compito di delineare la fisiopatologia, le caratteristiche cliniche e la gestione di questo tipo di pazienti, insieme a una discussione su come gestire specifici gruppi (per es. i pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca).

Epidemiologia

Il rischio di sviluppare HIT dipende da:

- tipo di eparina utilizzata (maggiore per la non frazionata);
- durata del trattamento (≥ 4 giorni è un fattore di rischio);
- genere femminile (doppio rispetto ai maschi).

HIT è associata a una significativa mortalità (5-10%), in particolare se la diagnosi è in ritardo, e potenzialmente a grave morbilità (fino al 30% dei pazienti).

L'incidenza della trombosi nell'HIT confermata è fino al 50% alla presentazione e può precedere la caduta del conteggio delle piastrine. Nei pazienti con trombocitopenia isolata senza evidenza di trombosi, l'incidenza di nuova trombosi nel paziente senza trattamento è circa il 5%/die.

Patogenesi

L'HIT è un fenomeno immunologico di attivazione piastrinica mediato da anticorpi IgG diretti contro un complesso di fattore piastrinico 4 (PF4) ed eparina (l'eparina è un glicosaminoglicano, molecola glucidica complessa, non antigenica da sola). L'eparina causa un cambiamento conformazionale nel PF4, che viene riconosciuto dagli anticorpi. Il cambiamento nel PF4 può dipendere dalla lunghezza della catena e dal grado di solfatazione dell'eparina, che potrebbe essere una delle ragioni per le differenze tra diverse preparazioni di eparina.

Manifestazioni cliniche

L'HIT deve essere sospettata quando i livelli piastrinici diminuiscono del 30-50%. Nel 90% dei pazienti il conteggio piastrinico scende sotto 150.000, ma bisogna ricordare che immediatamente dopo un intervento è comune una trombocitosi reattiva, per cui una caduta del 50% non è sempre associata a una trombocitopenia comunemente considerata clinicamente significativa.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Raramente la conta piastrinica è < 20.000, particolarmente in assenza di altre condizioni come trombocitopenia iatrogena (da altri farmaci) o porpora trombotica trombocitopenica.

Nel 25% dei pazienti la prima manifestazione è la trombosi piuttosto che la trombocitopenia. Nei pazienti chirurgici predomina la trombosi arteriosa, mentre in tutti gli altri gruppi di pazienti predomina quella venosa come sintomo di presentazione. La diminuzione della conta piastrinica di solito inizia 5-14 giorni dopo l'esposizione all'eparina. L'insorgenza prima di 5 giorni non è coerente con HIT, a meno che il paziente non abbia avuto una precedente sensibilizzazione all'eparina, di solito nei 100 giorni precedenti, nel qual caso può verificarsi l'insorgenza di HIT entro 24 ore.

Altre presentazioni

- Necrosi cutanea nel sito di iniezioni sottocutanee di eparina o reazioni allergiche sistemiche acute.
- Insufficienza surrenalica acuta per trombosi della vena surrenalica.
- Nei pazienti eparinizzati sottoposti a warfarinizzazione, l'esordio dell'HIT è associato a trombosi più grave dovuta all'inibizione delle proteina C e S e potenzialmente porta a gangrena degli arti.
- La trombocitopenia è comune e spesso multi-fattoriale nei pazienti in condizioni critiche nelle unità di terapia intensiva.
- Nei pazienti nei quali si sospetta l'HIT, è molto comune la trombosi occulta.
- Fattori di rischio particolarmente indicativi di esiti negativi includono aumento della gravità della trombocitopenia e patologia oncologica.
- Le pazienti di sesso femminile hanno maggiori probabilità di soffrire di *ictus* come complicanza di HIT.

Valutazione diagnostica

È stato proposto un punteggio clinico suggestivo (4T) (tabella).

Sistema 4T per trombocitopenia indotta da eparina			
	0 punti	1 punto	2 punti
Trombocitopenia	Diminuzione conta piastrinica < 30% o <i>nadir</i> piastrinico < 10.000	Diminuzione conta piastrinica 30-50% o <i>nadir</i> piastrinico 10-20.000	Diminuzione conta piastrinica > 30% o <i>nadir</i> piastrinico ≥ 20.000
Tempi di diminuzione della conta piastrinica	< 4 giorni senza esposizione recente	Storia non chiara ma compatibile con immunizzazione; insorgenza dopo il 10° giorno; diminuzione < 1 giorno (esposizione a eparina 1-3 mesi prima)	Inizio chiaro fra 5 e 10 giorni o diminuzione entro 1 giorno (esposizione eparina entro 30 giorni)
Trombosi o altra sequela	Nessuna	Trombosi progressiva o recidivante; lesioni cutanee eritematose non necrotizzanti; sospetta trombosi non ancora provata	Nuova trombosi confermata; necrosi cutanea; reazione sistemica acuta post bolo ev
Altre cause per trombocitopenia	Definite	Possibili	Nessuna apparente

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Se il punteggio è > 3 , si deve interrompere l'eparina, iniziare l'anti-coagulante alternativo ed eseguire immediatamente i test di laboratorio per aiutare a confermare la diagnosi. La risposta clinica alla sospensione dell'eparina e all'inizio dell'anti-coagulante alternativo è retrospettivamente utile nel confermare la diagnosi, così come i saggi di attivazione piastrinica.

Una limitazione del sistema di punteggio 4T è che è altamente operatore-dipendente. Esistono tuttavia altri sistemi di punteggio, meno utilizzati e convalidati: come il sistema 4T, sono utili nell'escludere la diagnosi di HIT, ma il loro valore predittivo positivo è basso.

Test di laboratorio

La diagnosi di laboratorio di HIT si basa sull'identificazione di anticorpi leganti eparina. Ci sono due potenziali test.

- I test antigenici hanno un'elevata sensibilità nell'identificare gli anticorpi eparina-dipendenti, ma bassa specificità per la diagnosi di HIT:
 - nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca, fino al 60% dei soggetti svilupperà anticorpi eparina-dipendenti, ma meno del 5% svilupperà trombocitopenia a causa di questi anticorpi e meno dell'1-2% svilupperà HIT. Quindi, l'uso indiscriminato del test anticorpale farà sovra-stimare in modo significativo la vera incidenza di HIT. Combinando i test di laboratorio con i punteggi di probabilità clinica si possono ridurre significativamente le sovra-diagnosi di HIT;
 - devono essere testate solo le IgG, perché si pensa che gli anticorpi IgA e IgM non siano associati a HIT clinica.
- I test di attivazione piastrinica con piastrine lavate, che misurano l'attivazione piastrinica attraverso l'aggregazione o il rilascio di granuli, sono più accurati dei test ELISA, poiché rilevano solo anticorpi clinicamente significativi. Tuttavia, sono disponibili solo in alcuni laboratori e sono, quindi, di solito usati nella conferma retrospettiva di HIT, piuttosto che nella diagnosi iniziale.

In alcuni laboratori sono disponibili nuovi test basati sulla citometria a flusso per il rilevamento degli anticorpi nel siero.

Trattamento

I pazienti con HIT sono estremamente ipercoagulabili, a rischio di trombosi pericolosa per la vita e per la sopravvivenza degli arti. Bisogna quindi sospendere l'eparina, introducendo **anti-coagulanti alternativi**. Nel Regno Unito, argatroban e danaparoid sono autorizzati per il trattamento di HIT.

- Argatroban (Novastan) endovenoso è ampiamente utilizzato e monitorato utilizzando il tempo di tromboplastina parziale attivata. È metabolizzato a livello epatico e quindi può essere usato tranquillamente nei pazienti con insufficienza renale. Argatroban prolunga il tempo di protrombina e quindi l'INR. Perciò, quando il conteggio delle piastrine si è ristabilito e il paziente viene trattato con warfarin, l'argatroban deve essere continuato fino a quando l'INR è ≥ 4 per almeno 2 giorni prima di sospenderlo. Una volta sospeso, l'INR dovrà essere mantenuto a circa 2.
- Danaparoid (Orgaran) è un eparano a basso rischio di *cross*-reattività. Può essere usato per infusione endovenosa o per iniezione sottocutanea due o tre volte al giorno. Nel trattamento dell'HIT dovrebbe essere utilizzato un regime ad alte dosi, in quanto vi sono prove convincenti che il regime a basse dosi sia meno efficace. Danaparoid ha una lunga emivita (circa 40 ore). Nei pazienti oltre 90 kg e in quelli con insufficienza renale deve essere considerato il monitoraggio, usando un dosaggio anti-Xa con specifici

Aggiornamenti Scientifici FADOI

calibratori di danaparoid.

- Fondaparinux (Arixtra) è un pentasaccaride sintetico che, come l'eparina, si lega all'anti-trombina. Tuttavia, a causa delle sue piccole dimensioni, non si lega in quantità sufficiente alle molecole di PF4 per causare HIT. Per il trattamento dell'HIT va somministrato come per il trombo-embolismo venoso. Può essere monitorato con il dosaggio anti-Xa con calibratore specifico, ma non è noto un *range* terapeutico preciso. È stato usato con successo nella gestione dell'HIT, con efficacia e sicurezza simili all'argatroban e al danaparoid, ma non è autorizzato con questa indicazione.
- Per il *by-pass* cardio-polmonare, deve essere presa in considerazione la bivalirudina.

I nuovi anti-coagulanti orali non dovrebbero causare HIT e ci sono prove emergenti a sostegno del loro uso come opzione alternativa di trattamento in alcuni casi.

L'anti-coagulante alternativo deve essere continuato fino a che le piastrine abbiano raggiunto livelli normali. In quel momento deve essere introdotto il warfarin, da continuare per almeno 28 giorni, per coprire il periodo di ipercoagulabilità e l'alto rischio di trombosi. Se è stata diagnosticata HITT, il warfarin deve essere assunto per 3 mesi. Mentre si esegue la terapia di carico con warfarin, bisogna embricare l'anti-coagulante alternativo per un minimo di 5 giorni, sospendendolo solo quando l'INR è nell'intervallo terapeutico. L'evento di HIT nella fase di induzione di warfarin può essere associato a gangrena venosa degli arti e quindi il warfarin non dovrebbe essere introdotto senza copertura concomitante con un anti-coagulante alternativo.

Conclusioni

L'HIT è una causa potenzialmente letale di trombocitopenia nei pazienti critici e può indurre gravi patologie, soprattutto se non riconosciuta e non trattata. La trombocitopenia è un reperto comune nei pazienti ospedalieri e quindi, al fine di diagnosticare l'HIT, è richiesto un alto indice di sospetto dal medico curante in concomitanza con punteggio clinico e indagini di laboratorio.

La gestione comporta la rimozione di tutte le fonti di eparina, usando un agente alternativo in acuto e poi un anti-coagulante per 3 mesi, solitamente il warfarin.

Bibliografia

1. Prince M, Wenham T. Heparin-induced thrombocytopenia. *Postgrad Med J* [2018, 94: 453-7.](#)