

## Trombocitopenia induzida por heparina em paciente com oclusão arterial aguda

### *Heparin induced thrombocytopenia in a patient with acute arterial occlusion*

Rafael Elias Farres Pimenta<sup>1</sup>, Winston Bonetti Yoshida<sup>1</sup>, Hamilton Almeida Rollo<sup>1</sup>, Marcone Lima Sobreira<sup>1</sup>, Matheus Bertanha<sup>1</sup>, Jamil Victor de Oliveira Mariúba<sup>1</sup>, Rodrigo Gibin Jaldin<sup>1</sup>, Paula Angeleli Bueno de Camargo<sup>1</sup>

#### Resumo

A trombocitopenia induzida por heparina é uma complicação grave da terapêutica anticoagulante com heparina e está associada à formação de anticorpos antifator IV plaquetário. Costuma surgir a partir do quinto dia do tratamento, com queda de pelo menos 50% da contagem plaquetária. Em decorrência da ativação plaquetária concomitante, pode ocorrer quadro de trombose, venosa ou arterial, com repercussões clínicas graves. Apresentamos um caso de paciente portador de síndrome do anticorpo antifosfolípide, com quadro de oclusão arterial aguda, que foi tratado cirurgicamente e recebeu heparina não fracionada no intra e pós-operatório. No quinto dia de tratamento anticoagulante, apresentou queda maior de 50% da contagem de plaquetas em relação à contagem pré-heparina. A suspeita de trombocitopenia induzida por heparina e seus aspectos diagnósticos e terapêuticos serão abordados neste desafio terapêutico.

**Palavras-chave:** trombocitopenia; heparina; trombofilia; diagnóstico.

#### Abstract

Heparin induced thrombocytopenia (HIT) is a serious complication of heparin anticoagulation and is associated with formation of anti-platelet factor 4. It usually occurs from the fifth day of treatment onwards, with a fall in platelet count of at least 50%. Venous or arterial thrombosis may occur as a result of concomitant platelet activation, with serious clinical repercussions. We present the case of a patient with antiphospholipid antibody syndrome who presented with acute arterial occlusion and was treated surgically and given unfractionated heparin intraoperatively and postoperatively. On the fifth day of anticoagulant treatment he exhibited a platelet count decreased by more than 50% compared to the count prior to heparin administration. The suspicion of heparin-induced thrombocytopenia and its diagnostic and therapeutic features are addressed in this therapeutic challenge paper.

**Keywords:** thrombocytopenia; heparin; thrombophilia; diagnosis and therapy.

<sup>1</sup> Universidade Estadual Paulista – UNESP, Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, SP, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Junho 15, 2015. Aceito em: Março 31, 2016.

O estudo foi realizado no Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A trombocitopenia transitória após injeção intravascular de heparina não fracionada (HNF) foi inicialmente descrita por Copley e Robb em estudos experimentais com cães, em 1942<sup>1</sup>. O desenvolvimento de complicações trombóticas em pacientes recebendo terapia com HNF foi primeiramente descrito em 1958<sup>2</sup>. A associação entre o desenvolvimento de trombocitopenia e a ocorrência de evento tromboembólico em pacientes recebendo terapia com HNF foi relatada no início da década de 1970<sup>3</sup>. Estudos subsequentes demonstraram que a incidência de trombocitopenia induzida por heparina (TIH) era menor que a encontrada em estudos anteriores, e foi então reconhecido que a heparina poderia causar uma diminuição na contagem plaquetária por dois mecanismos<sup>4</sup>.

A TIH é uma síndrome imuno-hematológica que cursa com ativação plaquetária na presença de heparina, induzindo à sua agregação e podendo provocar graves complicações trombóticas. A frequência de TIH nos pacientes que recebem heparina por mais de 5 dias é de 1 a 6%<sup>5</sup>, com maior probabilidade de ocorrer com a HNF quando comparada com a heparina de baixo peso molecular (HBPM), pois apresenta maior comprimento da cadeia polissacarídica e maior nível de sulfatação da heparina bovina. A TIH é classificada em tipo I e tipo II<sup>6</sup>.

A TIH tipo I, uma trombocitopenia não imune associada à heparina, é a forma mais frequente, podendo ocorrer em até 30% dos pacientes. Caracteriza-se por uma supressão não imunológica, benigna, transitória e moderada, da produção e do número de plaquetas. O diagnóstico clínico e laboratorial é definido nos 2 primeiros dias após o início da terapia com heparina, quando ocorre uma moderada trombocitopenia. Raramente a contagem plaquetária é inferior a 100.000/mm<sup>3</sup>. O mecanismo da TIH tipo I está provavelmente relacionado ao efeito pró-agregação plaquetária, o que resulta no aumento de sequestro de plaquetas pelo baço e, portanto, na trombocitopenia. A queda na contagem plaquetária não apresenta significância clínica, e o número de plaquetas pode se normalizar, mesmo que a administração da heparina seja mantida<sup>8</sup>.

A TIH tipo II, também denominada trombocitopenia imunológica induzida por heparina, é uma síndrome imuno-hematológica mediada por um anticorpo que causa ativação plaquetária na presença de heparina e induz à agregação plaquetária. Após a primeira exposição à heparina, entre o quinto e o 14º dia de terapia, a contagem plaquetária pode sofrer redução igual ou superior a 50% em relação à contagem plaquetária pré-heparina (geralmente inferior a 100.000/mm<sup>3</sup>) e pode estar associada a graves complicações trombóticas, com chance de levar à morte<sup>9</sup>.

A suspeita de TIH e seus aspectos diagnósticos e terapêuticos serão abordados neste desafio terapêutico.

## PARTE I: A SITUAÇÃO

Paciente de 40 anos, sexo masculino, branco, deu entrada no pronto-socorro com quadro clínico de dor, esfriamento, palidez e ausência de pulsos poplíteo e distais no membro inferior direito (MID) havia quatro dias. Foi feito então o diagnóstico de oclusão arterial aguda (OAA), classificação IIa de Rutherford. Negava antecedentes de claudicação intermitente, flebites, tromboes, diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, acidente vascular encefálico isquêmico, infarto agudo do miocárdio e arritmia cardíaca. Era tabagista e tinha passado de alcoolismo. O exame ultrassonográfico vascular mostrou imagem compatível com oclusão da transição do ramo superficial da artéria femoral comum com a artéria poplíteia. Foi operado de emergência pela técnica de tromboemblectomia com cateter de Fogarty, seguida de angioplastia do ramo superficial da artéria femoral comum e fasciotomia do compartimento posterior da perna direita. Recebeu HNF no intraoperatório (5.000 UI endovenosa em *bolus*) e pós-operatório (dose inicial de 30.000 UI/dia endovenosa, ajustada posteriormente para manutenção do tempo de tromboplastina parcial ativada entre 1,5 e 2,5). A contagem pré-operatória de plaquetas foi de 157.000/mm<sup>3</sup> (Figura 1). Foi reoperado para tentativa de restauração vascular outras duas vezes, em 24 e 48h, em decorrência de retrombose arterial no mesmo sítio.

A partir do terceiro dia de tratamento com HNF, começou a apresentar queda na contagem de plaquetas (109.000/mm<sup>3</sup>), que progrediu até 32.000/mm<sup>3</sup> no sexto dia de pós-operatório. Foi então suspensa a administração da HNF (Figura 1), devido à suspeita de TIH (queda > 50% na contagem de plaquetas a partir do quinto dia de HNF) (Figura 1).

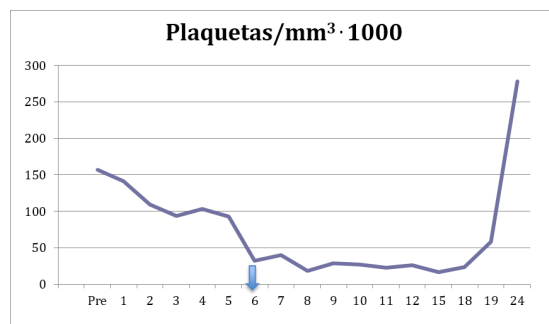


Figura 1. Contagem pré-operatória de plaquetas e ao longo do período pós-operatório, com seta no momento da suspensão da heparinoterapia.

## ■ PARTE II: O QUE FOI FEITO

Devido às complicações da isquemia, no sétimo dia de pós-operatório o paciente foi submetido a amputação aberta em guilhotina em nível do tornozelo do MID. Pela idade e ausência de outros fatores de risco para aterosclerose, foi feita a hipótese clínica de arterite para etiologia da isquemia arterial aguda, e exames laboratoriais para a investigação de colagenoses foram solicitados. Anticorpos antinucleares (anti-ENA = antígenos nucleares extraíveis pela saliva; subtipos anti-snRNP = *small nuclear ribonucleoproteins*; SM = anti-Smith; dsDNA = anti-double stranded DNA), pesquisa de células LE e prova do látex foram normais. Estavam alterados velocidade de hemossedimentação (32 mm/h), PCRt (7,8 mg/dl), fibrinogênio (579 mg/dl), alfa 1-glicoproteína ácida (169 mg/dl) e fator antinuclear (1/5120). O exame anatomopatológico do produto de amputação nada revelou além de trombose de artéria tibial posterior e necrose de músculos. No 16º dia de internação, foi submetido a amputação fechada do MID em terço proximal de perna. Recuperou-se bem e recebeu alta no 30º dia de internação. No seguimento após a alta, foram feitos exames de trombofilia, como dosagem de antitrombina, proteínas C e S, anticoagulante lúpico e anticardiolipina IgM, que foram normais. Os anticorpos anticardiolipina IgG apresentaram níveis elevados (120 GPL/Uml, valor de referência até 40 GPL/Uml). Essa elevação da anticardiolipina IgG manteve-se em nova dosagem 12 semanas depois, com valor de 60 GPL/Uml, o que confirmou o diagnóstico de síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF). Houve o preenchimento de um critério clínico (trombose arterial) e um critério laboratorial (anticardiolipina IgG > 40 GPL/Uml) em duas medidas, com intervalo de pelo menos 12 semanas entre elas, para esse diagnóstico. Não foi possível confirmar laboratorialmente a TIH por falta de dosagem de anticorpos para TIH no hospital, mas a suspeita clínica permaneceu forte. Pelo fato de o paciente ser portador de SAF e ter apresentado uma trombose arterial, optamos por anticoagulá-lo com varfarina perenemente.

Conforme mostrado na Figura 1, com a suspensão da heparina, os níveis de plaquetas voltaram ao normal após o 24º dia de pós-operatório.

## ■ DISCUSSÃO

A TIH tipo II é uma doença imunomediada rara e costuma ser grave, provocando trombocitopenia após 5 a 15 dias do início da heparinoterapia. Paradoxalmente, tem risco alto de complicações tromboembólicas<sup>10</sup>. A TIH tipo II ocorre em 1 a 6% dos pacientes tratados

com HNF e em até 0,9% dos pacientes tratados com HBPM. Entre 33 e 50% desses casos cursam com tromboes venosas ou arteriais e com risco alto de amputações<sup>11</sup>.

A etiologia da TIH tipo II é a formação de anticorpos tipo IgG contra o complexo heparina e o fator IV plaquetário, que são então identificados como antígeno<sup>12</sup>. Os imunocomplexos reagem com o receptor FcγRIIA das plaquetas<sup>13</sup> e as ativam, levando à sua agregação e também à liberação de maior quantidade de fator plaquetário. Isso culmina na ativação da trombina e da cascata da coagulação, que favorece a formação de trombos e a destruição das plaquetas<sup>10,11</sup>.

Recomenda-se que todo paciente em heparinoterapia tenha uma contagem prévia de plaquetas no início do tratamento, que seja repetida a cada 2 dias. Constatando-se queda de mais de 50% no número de plaquetas a partir do quinto dia de tratamento, deve-se suspeitar de TIH e suspender imediatamente a heparina<sup>11,14</sup>. O diagnóstico pode ser confirmado pelo método funcional, que mede a ativação plaquetária causada pelo anticorpo heparina dependente *in vitro*<sup>11</sup>, mas ele não está rotineiramente disponível em todos os hospitais<sup>13</sup>. Existem escores de risco para fortalecer a suspeita diagnóstica (4T ou HEP *score*), porém de pouca utilidade clínica, devido à baixa sensibilidade e especificidade<sup>13</sup>.

No Brasil, a droga para tratamento dos pacientes com TIH tipo II é a fondaparinux<sup>15</sup>. É possível que a rivaroxabana possa ser uma alternativa, embora não haja estudos com essa droga para esse fim. Em outros países, são recomendados argatroban, hirudina, bivalirudina e danaparoid<sup>13</sup>. Deve-se evitar a introdução precoce da varfarina como alternativa, uma vez que há risco de aumento do estado pró-trombótico, devido à rápida redução dos níveis séricos de proteína C, um anticoagulante natural. Porém, tão logo os níveis plaquetários voltem ao normal, pode-se introduzi-la com doses menores que 5 mg/dia e, em seguida, com doses reajustadas, mantendo a razão normalizada internacional (RNI) entre 2,0 e 3,0<sup>13</sup>.

Nosso paciente tinha como comorbidade a SAF, uma trombofilia adquirida que pode provocar tromboes arteriais (30%) ou venosas (70%), trombocitopenia e complicações obstétricas, sendo, portanto, um diagnóstico diferencial importante a ser considerado para o caso relatado. A prevalência do anticorpo antifosfolípide em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) é de aproximadamente 40%, e as manifestações clínicas da SAF estão presentes, provavelmente, em 30 a 40% dos pacientes que possuem tal anticorpo ou em cerca de 10 a 15% dos pacientes lúpicos<sup>16</sup>. Foi identificado somente um critério para LES em

nosso caso (fator antinuclear positivo), porém sem completar os demais critérios mínimos para fechar o diagnóstico. Por ser uma trombofilia com alta incidência de recidiva, recomenda-se anticoagulação por 12 meses após o primeiro episódio de trombose venosa e perene após o segundo episódio ou após trombose arterial<sup>17</sup>.

No caso tratado, o quadro de TIH foi bastante típico, pois a redução de mais de 50% na contagem plaquetária ocorreu entre o quinto e o sexto dias de heparinoterapia. Além disso, foi transitório, regredindo com a suspensão da HNF. Infelizmente, os testes de confirmação não estão disponíveis em nosso serviço, o que nos impede de ter segurança absoluta no diagnóstico.

## CONCLUSÕES

A TIH não é uma complicação muito frequente, mas deve sempre ser lembrada, com estabelecimento de rotina de contagens plaquetárias antes e a cada dois dias depois do tratamento anticoagulante com heparinas.

## REFERÊNCIAS

- Copley AL, Robb TP. The effect of heparin in vivo on the platelet count in mice and dogs. *Am J Clin Pathol.* 1942;12(11):563-70. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcp/12.11.563>.
- Weismann RE, Tobin RW. Aterial embolism occurring during systemic heparin therapy. *AMA Arch Surg.* 1958;76(2):219-27. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.1958.01280200041005>. PMID:13497418.
- Rhodes GR, Dixon RH, Silver D. Heparin induced thrombocytopenia with thrombotic and hemorrhagic manifestation. *Surg Gynecol Obstet.* 1973;136(3):409-16. PMID:4688805.
- Chong BH. Heparin induced thrombocytopenia. *Blood Rev.* 1988;2(2):108-14. [http://dx.doi.org/10.1016/0268-960X\(88\)90032-X](http://dx.doi.org/10.1016/0268-960X(88)90032-X). PMID:3042056.
- Oliveira SC. Trombocitopenia induzida por heparina: aspectos clínicos e laboratoriais [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2008 [citado 2013 jul 21]. <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5146/tde-04112008-155406/>
- Ortel TL. Heparin induced thrombocytopenia. *Semin Hematol.* 1998;35(4, Supl 5):1-2. PMID:9855177.
- Daneschvar HL, Daw H. Heparin induced thrombocytopenia (an overview). *Int J Clin Pract.* 2007;61(1):130-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.00874.x>. PMID:16836645.
- Chong BH. Annotation: heparin induced thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 1995;89(3):431-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.1995.tb08346.x>. PMID:7734342.
- Warkentin TE, Greinacher A. Heparin induced thrombocytopenia. 2. ed. New York: Marcel Dekker; 2001.
- Baroletti SA, Goldhaber SZ. Heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation.* 2006;114(8):e355-6. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.632653>. PMID:16923760.

- Maffei FH. Trombose venosa profunda de membros inferiores: tratamento anticoagulante. In: Maffei FH, editor. *Doenças vasculares periféricas.* 4. ed. Rio de Janeiro: GEN; 2008. vol. 2, p. 1603.
- Junqueira DR, Carvalho M, Perini E. Heparin-induced thrombocytopenia: a review of concepts regarding a dangerous adverse drug reaction. *Rev Assoc Med Bras.* 2013;59(2):161-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ramb.2012.11.004>. PMID:23582558.
- Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2013;368(8):737-44. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMct1206642>. PMID:23425166.
- Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Circulation.* 2004;110(18):e454-8. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000147537.72829.1B>. PMID:15520327.
- Savi P, Chong BH, Greinacher A, et al. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. *Blood.* 2005;105(1):139-44. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-05-2010>. PMID:15388575.
- Harris EN, Khamashta MA, Hughes GR. Antiphospholipid antibody syndrome. In: Mccarty DJ, Koopman WJ, editors. *Arthritis and allied conditions.* 13. ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1997. p. 1201-13.
- Franco H. Trombofilias adquiridas. In: Maffei FH, editor. *Doenças vasculares periféricas.* 4. ed. Rio de Janeiro: GEN; 2008. vol. 2, p. 1593.

## Correspondência

Rafael Elias Farres Pimenta  
Universidade Estadual Paulista – UNESP  
Faculdade de Medicina de Botucatu  
Departamento de Cirurgia e Ortopedia  
Avenida Prof. Montenegro, s/n - Distrito de Rubião Junior  
CEP 18618-970 - Botucatu (SP) - Brasil  
Tel.: (14) 3811-6305  
E-mail: pimentamed36@yahoo.com.br

## Informações sobre os autores

REFP, JVOM, RGJ e PABC - Médicos assistentes da Disciplina de Cirurgia Vasculare Endovascular do Hospital das Clínicas de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).  
WBY - Professor titular da Disciplina de Cirurgia Vasculare Endovascular da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).  
HAR - Professor adjunto da Disciplina de Cirurgia Vasculare Endovascular da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).  
MLS e MB - Professores assistentes da Disciplina de Cirurgia Vasculare Endovascular da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).

## Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: WBY  
Análise e interpretação dos dados: REFP, WBY, MLS  
Coleta de dados: REFP, WBY  
Redação do artigo: REFP, WBY, HAR  
Revisão crítica do texto: REFP, WBY, MLS, PABC, RGJ, JVOM, MB, HAR  
Aprovação final do artigo\*: REFP, WBY, MLS, PABC, RGJ, JVOM, MB, HAR  
Análise estatística: N/A.  
Responsabilidade geral pelo estudo: REFP, WBY

\*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.

## Heparin induced thrombocytopenia in a patient with acute arterial occlusion

### *Trombocitopenia induzida por heparina em paciente com oclusão arterial aguda*

Rafael Elias Farres Pimenta<sup>1</sup>, Winston Bonetti Yoshida<sup>1</sup>, Hamilton Almeida Rollo<sup>1</sup>, Marcone Lima Sobreira<sup>1</sup>, Matheus Bertanha<sup>1</sup>, Jamil Victor de Oliveira Mariúba<sup>1</sup>, Rodrigo Gibin Jaldin<sup>1</sup>, Paula Angeleli Bueno de Camargo<sup>1</sup>

#### Abstract

Heparin induced thrombocytopenia (HIT) is a serious complication of heparin anticoagulation and is associated with formation of anti-platelet factor 4. It usually occurs from the fifth day of treatment onwards, with a fall in platelet count of at least 50%. Venous or arterial thrombosis may occur as a result of concomitant platelet activation, with serious clinical repercussions. We present the case of a patient with antiphospholipid antibody syndrome who presented with acute arterial occlusion and was treated surgically and given unfractionated heparin intraoperatively and postoperatively. On the fifth day of anticoagulant treatment he exhibited a platelet count decreased by more than 50% compared to the count prior to heparin administration. The suspicion of heparin-induced thrombocytopenia and its diagnostic and therapeutic features are addressed in this therapeutic challenge paper.

**Keywords:** thrombocytopenia; heparin; thrombophilia; diagnosis and therapy.

#### Resumo

A trombocitopenia induzida por heparina é uma complicação grave da terapêutica anticoagulante com heparina e está associada à formação de anticorpos antifator IV plaquetário. Costuma surgir a partir do quinto dia do tratamento, com queda de pelo menos 50% da contagem plaquetária. Em decorrência da ativação plaquetária concomitante, pode ocorrer quadro de trombose, venosa ou arterial, com repercussões clínicas graves. Apresentamos um caso de paciente portador de síndrome do anticorpo antifosfolípide, com quadro de oclusão arterial aguda, que foi tratado cirurgicamente e recebeu heparina não fracionada no intra e pós-operatório. No quinto dia de tratamento anticoagulante, apresentou queda maior de 50% da contagem de plaquetas em relação à contagem pré-heparina. A suspeita de trombocitopenia induzida por heparina e seus aspectos diagnósticos e terapêuticos serão abordados neste desafio terapêutico.

**Palavras-chave:** trombocitopenia; heparina; trombofilia; diagnóstico.

<sup>1</sup> Universidade Estadual Paulista – UNESP, Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, SP, Brazil.

Financial support: None.

Conflicts of interest: No conflicts of interest declared concerning the publication of this article.

Submitted: June 15, 2015. Accepted: March 31, 2016.

The study was carried out at Departamento de Cirurgia e Ortopedia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brazil.

## INTRODUCTION

Transitory thrombocytopenia after intravascular injection of unfractionated heparin (UFH) was first described by Copley and Robb in experimental studies with dogs, in 1942.<sup>1</sup> Development of thrombotic complications in patients given UFH treatment was first described in 1958.<sup>2</sup> The association between developing thrombocytopenia and occurrence of a thromboembolic event in patients being treated with UFH was reported at the start of the 1970s.<sup>3</sup> Later studies demonstrated that the incidence of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) was lower than observed in previous studies and that was when it was recognized that heparin can cause reduced platelet counts via two mechanisms.<sup>4</sup>

Heparin-induced thrombocytopenia is an immunohematological syndrome that involves platelet activation in the presence of heparin, causing them to aggregate, and it can cause severe thrombotic complications. The frequency of HIT among patients given heparin for more than 5 days is from 1 to 6%,<sup>5</sup> with a higher probability of occurrence with UFH compared with low molecular weight heparin (LMWH), because it has a longer polysaccharide chain and higher level of sulfation from the bovine heparin. Heparin-induced thrombocytopenia is classified as type I or type II.<sup>6</sup>

Type I HIT, a nonimmune heparin-associated thrombocytopenia, is the more common form and can occur in up to 30% of patients. It is characterized by non-immunological, benign, transitory and moderate suppression of platelet production and numbers. Clinical and laboratory diagnosis is made within the first 2 days after starting treatment with heparin, when moderate thrombocytopenia sets in. Platelet counts rarely drop below 100,000  $\text{mm}^3$ .<sup>7</sup> The mechanism of Type I HIT is probably related to the platelet pro-aggregating effect, which results in increased platelet sequestration by the spleen and, as a result, in thrombocytopenia. The fall in platelet count does not have clinical significance and the number of platelets may normalize even if administration of heparin is maintained.<sup>8</sup>

Type II HIT, also known as heparin-induced immunological thrombocytopenia, is an immunohematological syndrome mediated by an antibody that causes platelet activation in the presence of heparin and induces platelet aggregation. After the first exposure to heparin, between the fifth and fourteenth days of treatment, the platelet count can undergo a reduction greater than or equal to 50% in relation to the pre-heparin platelet count (generally

lower than 100,000/ $\text{mm}^3$ ) and this type can be associated with severe thrombotic complications, with a risk of death.<sup>9</sup>

The suspicion of heparin-induced thrombocytopenia and its diagnostic and therapeutic features are addressed in this therapeutic challenge.

## PART I: CLINICAL SITUATION

A 40-year-old, white, male patient was admitted to the emergency room with a clinical status of pain, coldness, pallor and absent popliteal and distal pulses in the right lower limb (RLL), with onset 4 days previously. He was diagnosed with acute arterial occlusion (AAO), with a IIa Rutherford classification. He denied any history of intermittent claudication, phlebitis, thromboses, diabetes mellitus, systemic arterial hypertension, ischemic cerebrovascular accident, acute myocardial infarction or cardiac arrhythmia. He was a smoker and had been alcoholic in the past. Vascular ultrasonography showed images compatible with occlusion of the transition from the superficial branch of the common femoral artery to the popliteal artery. He underwent emergency thromboembolectomy with a Fogarty catheter technique, followed by angioplasty of the superficial branch of the common femoral artery and fasciotomy of the posterior compartment of the right leg. He was given UFH intraoperatively (5,000 UI intravenously in bolus) and postoperatively (initial dose of 30,000 UI/day intravenously, with later adjustment to maintain activated partial thromboplastin time between 1.5 and 2.5). His preoperative platelet count was 157,000/ $\text{mm}^3$  (Figure 1). He was reoperated twice more for attempts at vascular repair, at 24 and 48h, because of repeat arterial thrombosis at the same site.

Starting on the third day of treatment with UFH, his platelet count began to fall (109,000/ $\text{mm}^3$ ), continuing to drop until it reached 32,000/ $\text{mm}^3$  on the sixth postoperative day. Administration of UFH

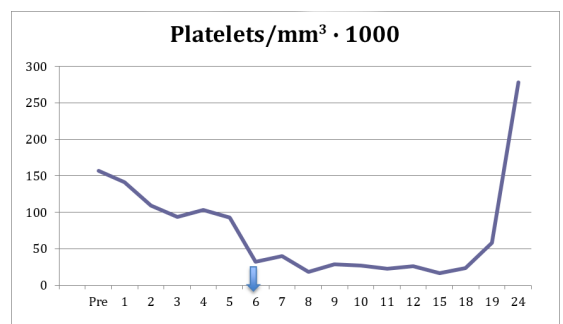


Figure 1. Preoperative and postoperative platelet counts, with arrow indicating when heparin was withdrawn.

was then suspended (Figure 1), due to a suspicion of HIT (> 50% drop in platelet count after five days of UFH) (Figure 1).

## ■ PART II: WHAT WAS DONE

In response to complications of ischemia, on the seventh postoperative day, the patient underwent an RLL open guillotine amputation at the level of the ankle. In view of the patient's age and absence of other risk factors for atherosclerosis, a clinical hypothesis of arteritis was suspected in response to the etiology of acute arterial ischemia, and so laboratory tests were requested for investigation of connective tissue diseases. Test results were normal for antinuclear antibodies (anti-ENA = saliva extractable nuclear antigens; anti-snRNP subtypes = small nuclear ribonucleoproteins; SM = anti-Smith; dsDNA = anti-double stranded DNA), LE cells and latex fixation test. Results were abnormal for erythrocyte sedimentation rate (32 mm/h), titrated CRP (7.8 mg/dl), fibrinogen (579 mg/dl), alpha 1-acid glycoprotein (169 mg/dl) and antinuclear factor (1/5120). Pathology results for the amputation specimen did not reveal anything other than thrombosis of the posterior tibial artery and necrosis of muscles. Sixteen days after admission, the patient underwent an RLL closed amputation at the proximal third of the leg. He recovered well and was discharged 30 days after admission. During post-discharge follow-up, tests for thrombophilia were conducted, including antithrombin, C and S proteins, lupus anticoagulant and IgM anticardiolipin assays, all of which were normal. Anticardiolipin IgG antibody levels were elevated (120 GPL/Uml, reference value is  $\leq 40$  GPL/Uml). Anticardiolipin IgG remained elevated when the assay was repeated 12 weeks later, at 60 GPL/Uml, which confirmed the diagnosis of antiphospholipid antibody syndrome (AAS). One clinical criterion supporting this diagnosis was met (arterial thrombosis) and one laboratory criterion supporting this diagnosis was met (anticardiolipin IgG > 40 GPL/Uml in two assays, with an interval of at least 12 weeks). It was not possible to confirm HIT on the basis of test results because HIT antibodies had not been assayed at the hospital, but the clinical suspicion remained strong. Since the patient has AAS and had already had arterial thrombosis, we chose to put him on permanent anticoagulation with warfarin.

As shown in Figure 1, the platelet count rose when heparin was withdrawn, returning to normal 24 days after the operation.

## ■ DISCUSSION

Type II HIT is rare immunomediated disease that is generally severe, provoking thrombocytopenia from 5 to 15 days after starting heparin treatment. Paradoxically, it involves a high risk of thromboembolic complications.<sup>10</sup> Type II HIT occurs in 1 to 6% of patients treated with UFH and in up to 0.9% of patients treated with LMWH. From 33 to 50% of these cases progress to venous or arterial thromboses and there is a high risk of amputations.<sup>11</sup>

The etiologic basis of type II HIT is formation of IgG type antibodies against the heparin complex and platelet factor 4, which are identified as antigens.<sup>12</sup> The immunocomplexes react with platelet Fc $\gamma$ RIIA receptors<sup>13</sup> activating them and provoking aggregation and release of greater quantities of platelet factor. This culminates in activation of thrombin and the coagulation cascade, which stimulates formation of thrombi and destruction of platelets.<sup>10,11</sup>

It is recommended that all patients to be given heparin therapy should have a baseline platelet count at the start of treatment and the test should be repeated every 2 days. If it is observed that the platelet count has fallen by more than 50% from the fifth day of treatment on, HIT should be suspected and heparin suspended immediately.<sup>11,14</sup> Diagnosis can be confirmed by the functional method, which measured platelet activation caused by the heparin-dependent antibody *in vitro*,<sup>11</sup> but the test is not routinely available in all hospitals.<sup>13</sup> Risk scores designed to strengthen diagnostic suspicion exist (4T or HEP score), but they are of little clinical utility because of their low sensitivity and specificity.<sup>13</sup>

In Brazil, fondaparinux is the drug used for treating patients with Type II HIT.<sup>15</sup> It is possible that rivaroxaban may be an alternative possibility, but there are no studies of use of this drug for this purpose. In other countries, argatroban, hirudin, bivalirudin and danaparoid are recommended.<sup>13</sup> Premature introduction of warfarin as an alternative should be avoided, since there is a risk of increasing the pro-thrombotic state, because of a rapid reduction in serum levels of C protein, which is a natural anticoagulant. However, as soon as platelet levels return to normal, it can be introduced at doses below 5 mg/day, and then adjusted to maintain the international normalized ratio between 2.0 and 3.0.<sup>13</sup>

Our patient had a comorbidity, AAS, which is an acquired thrombophilia that can provoke arterial (30%) or venous (70%) thromboses, thrombocytopenia and obstetric complications, and so it is an important differential diagnosis to be considered in the case described. The prevalence of the antiphospholipid

antibody in patients with systemic lupus erythematosus is approximately 40%, and clinical manifestations of AAS are probably present in 30 to 40% of the patients who have this antibody or in around 10 to 15% of those with lupus.<sup>16</sup> Just one criterion for systemic lupus erythematosus was identified in our case (positive for antinuclear antibodies), but the patient did not meet the other minimum criteria for this diagnosis. As this is a thrombophilia with a high incidence of relapse, it is recommended that anticoagulation be maintained for 12 months after a first episode of venous thrombosis and indefinitely after a second episode or arterial thrombosis.<sup>17</sup>

The presentation of HIT in this case was highly typical, since the platelet count reduction by more than 50% occurred on the fifth and sixth days of treatment with heparin. The condition was also transitory, regressing after withdrawal of UFH. Unfortunately, the tests needed for confirmation are not available at our service, which prevents us from being absolutely certain of the diagnosis.

## CONCLUSIONS

Heparin-induced thrombocytopenia is an uncommon complication, but it should always be remembered, and it should be made routine to take a platelet count before and every 2 days after starting anticoagulant treatment with heparin.

## REFERENCES

- Copley AL, Robb TP. The effect of heparin in vivo on the platelet count in mice and dogs. *Am J Clin Pathol.* 1942;12(11):563-70. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcp/12.11.563>.
- Weismann RE, Tobin RW. Aterial embolism occurring during systemic heparin therapy. *AMA Arch Surg.* 1958;76(2):219-27. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.1958.01280200041005>. PMID:13497418.
- Rhodes GR, Dixon RH, Silver D. Heparin induced thrombocytopenia with thrombotic and hemorrhagic manifestation. *Surg Gynecol Obstet.* 1973;136(3):409-16. PMID:4688805.
- Chong BH. Heparin induced thrombocytopenia. *Blood Rev.* 1988;2(2):108-14. [http://dx.doi.org/10.1016/0268-960X\(88\)90032-X](http://dx.doi.org/10.1016/0268-960X(88)90032-X). PMID:3042056.
- Oliveira SC. Trombocitopenia induzida por heparina: aspectos clínicos e laboratoriais [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2008 [citado 2013 jul 21]. <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5146/tde-04112008-155406/>
- Ortel TL. Heparin induced thrombocytopenia. *Semin Hematol.* 1998;35(4, Supl 5):1-2. PMID:9855177.
- Daneschvar HL, Daw H. Heparin induced thrombocytopenia (an overview). *Int J Clin Pract.* 2007;61(1):130-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.00874.x>. PMID:16836645.
- Chong BH. Annotation: heparin induced thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 1995;89(3):431-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.1995.tb08346.x>. PMID:7734342.
- Warkentin TE, Greinacher A. Heparin induced thrombocytopenia. 2. ed. New York: Marcel Dekker; 2001.
- Baroletti SA, Goldhaber SZ. Heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation.* 2006;114(8):e355-6. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.632653>. PMID:16923760.
- Maffei FH. Trombose venosa profunda de membros inferiores: tratamento anticoagulante. In: Maffei FH, editor. *Doenças vasculares periféricas.* 4. ed. Rio de Janeiro: GEN; 2008. vol. 2, p. 1603.
- Junqueira DR, Carvalho M, Perini E. Heparin-induced thrombocytopenia: a review of concepts regarding a dangerous adverse drug reaction. *Rev Assoc Med Bras.* 2013;59(2):161-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ramb.2012.11.004>. PMID:23582558.
- Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2013;368(8):737-44. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMct1206642>. PMID:23425166.
- Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Circulation.* 2004;110(18):e454-8. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000147537.72829.1B>. PMID:15520327.
- Savi P, Chong BH, Greinacher A, et al. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. *Blood.* 2005;105(1):139-44. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-05-2010>. PMID:15388575.
- Harris EN, Khamashta MA, Hughes GR. Antiphospholipid antibody syndrome. In: Mccarty DJ, Koopman WJ, editors. *Arthritis and allied conditions.* 13. ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1997. p. 1201-13.
- Franco H. Trombofilias adquiridas. In: Maffei FH, editor. *Doenças vasculares periféricas.* 4. ed. Rio de Janeiro: GEN; 2008. vol. 2, p. 1593.

### Correspondence

Rafael Elias Farres Pimenta  
Universidade Estadual Paulista – UNESP  
Faculdade de Medicina de Botucatu  
Departamento de Cirurgia e Ortopedia  
Avenida Prof. Montenegro, s/n - Distrito de Rubião Junior  
CEP 18618-970 - Botucatu (SP) - Brazil  
Tel: +55 (14) 3811-6305  
E-mail: pimentamed36@yahoo.com.br

### Author information

REFP, JVOM, RGJ and PABC - Primary physicians, Vascular and Endovascular Surgery, Hospital das Clínicas de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).  
WBV - Full professor of Vascular and Endovascular Surgery, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).  
HAR - Adjunct professor of Vascular and Endovascular Surgery, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).  
MLS and MB - Assistant professors of Vascular and Endovascular Surgery, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).

### Author contributions

Conception and design: WBV  
Analysis and interpretation: REFP, WBV, MLS  
Data collection: REFP, WBV  
Writing the article: REFP, WBV, HAR  
Critical revision of the article: REFP, WBV, MLS, PABC, RGJ, JVOM, MB, HAR  
Final approval of the article\*: REFP, WBV, MLS, PABC, RGJ, JVOM, MB, HAR  
Statistical analysis: N/A.  
Overall responsibility: REFP, WBV

\* All authors have read and approved of the final version of the article submitted to *J Vasc Bras.*