

UNIVERZITET U BANJOJ LUCI  
MEDICINSKI FAKULTET  
UNIVERZITETSKI KLINIČKI CENTAR REPUBLIKE SRPSKE

# **INDUKOVANE TROMBOCITOPENIJE**

SEMINARSKI RAD IZ PULMOLOGIJE

**MENTOR:**

PROF. DR MIRKO STANETIĆ

DR MIRKO TURIĆ

**SPECIJALIZANT:**

BILJANA ŠARIĆ

Banja Luka, 2019.

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	2
<b>2. ETIOLOGIJA</b> .....	3
2.1 Klasifikacija trombocitopenija.....	4
<b>3. INDUKOVANE TROMBOCITOPENIJE</b> .....	6
3.1 Lijekovima indukovane trombocitopenije.....	6
3.1.1 Heparin indukovana trombocitopenija.....	7
3.2 Trombocitopenija indukovana hemioterapijom.....	11
3.3 Trombocitopenija indukovana radioterapijom.....	12
3.4 Trombocitopenija indukovana infekcijama.....	12
<b>4. ZAKLJUČAK</b> .....	14
<b>5. LITERATURA</b> .....	15

# 1. UVOD

Trombociti su krvne pločice bez jedra. Nastaju u koštanoj srži odvajanjem dijelova citoplazme megakariocita, a životni vijek je oko 10 dana.

Glavne funkcije trombocita su zgrušavanje krvi, vazokonstrikcija, povećanje propusnosti zida krvnih sudova, hemotaksija, angiogeneza i fibrinogeneza. Zgrušavanje krvi omogućuju fibrinogen i faktori koagulacije pohranjeni u alfa zrnima. Serotonin i tromboksan A<sub>2</sub> koji se oslobađaju degranulacijom alfa i delta zrnaca dovode do kontrakcije glatkih mišića u zidu oštećenih krvnih sudova te tako dovode do vazokonstrikcije. Povećana propustljivost krvnih sudova posljedica je izlučivanja serotonina i faktora aktivacije trombocita ( PAF-platelet activating factor) koji uzrokuju kontrakciju endotelnih ćelija čime se povećavaju međucelijski prostori. Hemotaktični učinak, prije svega na leukocite omogućuju PAF, leukotrieni i fragmenti nastali aktivacijom komplementa dok brojni faktori rasta kao PDGF ( faktor rasta porijeklom iz trombocita), EGF(epidermalni faktor rasta) i FGF ( factor rasta fibroblasta) stimulišu stvaranje krvnih sudova i odlaganje kolagena u području rane.

Indukovane trombocitopenije predstavljaju smanjen broj trombocita (normalan broj 150-400 x 10<sup>9</sup>/l) uzrokovan, odnosno, indukovano sekundarnim faktorom. Neki od njih su hemio I radioterapija, upotreba različitih lijekova, virusne infekcije.

Klinički se ispoljavaju krvarenjem po koži i sluznicama.

## 2. ETIOLOGIJA

Trombocitopenije usljed nedovoljnog stvaranja trombocita odlikuju se sniženim brojem megakariocita u koštanoj srži, uz očuvan normalan vijek trombocita. Faktori koji oštećuju pluripotentnu matičnu ćeliju hematopoeze, pored trombocitopenije, mogu da izazovu i oštećenja eritrocitne i granulocitne loze. Snižen broj megakariocita može da bude dio cjelokupnog oštećenja koštane srži, kao što je slučaj u akutnim leukemijama, aplastičnoj anemiji, mijelodisplastičnom sindromu, infiltraciji koštane srži ili poslije primjene hemio- i radioterapije. Neefikasna trombocitopoeza je prisutna kod perniciozne anemije (deficit vitamina B12) i kod infekcije nekim virusima (virus humane imunodeficijencije, hepatitis B i C). Trombocitopenije nastale usljed ubrzane razgradnje i potrošnje trombocita odlikuju se povećanim ili normalnim brojem megakariocita u koštanoj srži i skraćenim vijekom trombocita. Ova grupa se prema uzroku dijeli na imunološke i neimunološke trombocitopenije. Trombocitopenije nastale usljed poremećene raspodjele trombocita u cirkulaciji obuhvataju trombocitopenije nastale u sklopu hipersplenizma i dilucije. Kod zdravih osoba se jedna trećina mase trombocita nalazi u slezini, a dvije trećine u cirkulaciji. Kod splenomegalije se, međutim, može zadržati i do 90% trombocita u slezini, što izaziva sekvestracionu trombocitopeniju (hipersplenizam) koja može da bude praćena umjerenim krvarenjem. Obilne transfuzije (1 cirkulatorni volumen za 24h ili 1/2 cirkulatornog volumena u toku 3-6h, ili 4 četiri jedinice koncentrovanih eritrocita u toku jednog časa) mogu da izazovu nastanak trombocitopenije usljed dilucije.

## **2.1 Klasifikacija trombocitopenija**

### **Trombocitopenije usljed smanjenog ili defektnog stvaranja trombocita**

**Urođene:** Fankonijev (Fanconi) sindrom, sindrom trombocitopenije sa nedostatkom radijusa (engl. Thrombocytopenia absent radius, TAR)

**Stečene:** Stečena amegakariocitna trombocitopenija

- lijekovi, virusi

Dio opšteg poremećaja koštane srži

- aplastična anemija
- infiltracija koštane srži malignim ćelijama (solidni tumori, limfomi) granulomatoznim procesom
- oštećenje koštane srži zračenjem, citostaticima

Nedostatak vitamina B12 i folne kiseline

### **Trombocitopenije usljed ubrzane razgradnje i potrošnje trombocita**

Imunološki posredovane:

- primarna imunološka trombocitopenija (ITP)
- sekundarne imunološke trombocitopenije (sistemske autoimunske bolesti, limfoproliferativne bolesti, trombocitopenije izazvane lijekom i infekcijom, solidni tumori)

- posttransfuziona purpura
- izoimunska neonatalna purpura

## **Trombocitopenije usljed poremećaja raspodjele trombocita u cirkulaciji**

- hipersplenizam
- obilne transfuzije krvi
- hipotermija

### 3. INDUKOVANE TROMBOCITOPENIJE

#### 3.1 Lijekovima indukovane trombocitopenije

Niz lijekova izaziva trombocitopeniju različitim mehanizmima. Dva su osnovna tipa mehanizma trombocitopenije indukovane lijekovima. Prvi je supresija trombocitopoeze, a drugi ubrzana razgradnja imunološkim mehanizmima tipa aloantitijela, autoantitijela i imunokompleksa. Moguće su trombocitopenije različitog stepena težine, koje uglavnom nastaju naglo.

Lijekovi koji djeluju na trombocitopoezu:

- Citostatici
- Estrogeni
- Tiazidi
- Benzen, hloramfenikol

Lijekovi koji uzrokuju trombocitopeniju imunološkim mehanizmima:

- antibiotici (penicilin, cefalosporini, sulfonamide)
- antihipertenzivi , diuretici (furosemide, metildopa)
- antiinflamatorni lijekovi (ASK)
- kardiovaskularni lijekovi (kinin, digoksin)
- antidijabetici (tolbutamid, hlopropamid)
- heparin

### **3.1.1 Heparin indukovana trombocitopenija**

Heparin indukovana trombocitopenija (HIT) je prolazna, potencijalno, po život opasna nuspojava usljed liječenja heparinom. HIT je uzrokovana antitijelima protiv kompleksa polianiona kao što su heparin i trombocitni protein PF4, uzrokujući masivnu trombocitnu agregaciju i aktivaciju koagulacije.

Javlja se u više od 5% bolesnika liječenih sa nefrakcioniranim heparinom (UFH) i manje od 1% bolesnika liječenih sa niskomolekularnim heparinom (LMWH).

Heparin je često upotrebljavan antikoagulant, propisivan milionima pacijenata svake godine. Heparin ili niskomolekularni heparin se daje za liječenje ili prevenciju tromboembolijskih komplikacija kod pacijenata sa akutnom trombozom ili kardiovaskularnim oboljenjem, u hirurgiji i tokom hemodijalize.

Prema kliničko-laboratorijskim osobinama razlikujemo dva oblika HIT-a:

**1. HIT TIP – 1 (ne-imuni) HAT – heparin associated thrombocytopenia**

**2. HIT TIP 2 – imuni**

HIT se tipično javlja između 5-15 dana nakon izlaganja heparinu. Karakteriše se sa padom trombocita, što može biti akutno ili padati lagano nekoliko dana. Broj trombocita može pasti ispod normalnih vrijednosti, ali jak relativni pad (50% od osnovne vrijednosti) dok je još uvijek unutar normalnog raspona može takodje biti znak HIT-a. Nakon operacije čest je prolazan pad broja trombocita, nakon kojeg slijedi povećanje koje može biti i iznad normalnih vrijednosti. Ovo može otežati identifikaciju pada trombocita. Nadgledanje broja trombocita je važno kod pacijenata na heparinu u cilju rane identifikacije trombocitopenije. Neimuni oblik



HIT-a je klinički blag; broj trombocita raste kad je heparin zaustavljen. Imunološki oblik HIT-a (HIT-2) je klinički teški oblik. HIT-2 je uzrokovan antitijelima protiv kompleksa trombocitnog faktora 4 (PF-4) i negativno naelektrisanih polianiona (PA) kao heparin. HIT ima potencijal da uzrokuje katastrofalne tromboembolijske poremećaje uključujući udar, infarkt miokarda, plućnu emboliju i arterijsku i vensku trombozu. HIT je vjerovatno jedan od najozbiljnijih riziko faktora za trombozu i ima visoku smrtnost.

## RAZLIKE IZMEĐU HIT 1 I HIT 2

	HAT	HIT
<b>Javljanje</b>	U toku 4 dana	Uobičajeno između 5-14 dana (moguće i ranije)
<b>Broj Tr</b>	Tipično od 100.000-150.000 x 10 <sup>9</sup> /L	Tipično 20.000-150.000x10 <sup>9</sup> /L (prosječno oko 50.000x10 <sup>9</sup> /L)
<b>Komplikacije</b>	nema	Tromboembolijski momenti
<b>Incidenca</b>	5-30%	1% unutar prve sedmice liječenja, 3% unutar druge
<b>Oporavak</b>	1-3 dana	5-7 dana
<b>uzrok</b>	Benigno, mali trombocitni agregati	IgG posredovana jaka trombocitna aktivacija

## **POSTAVLJANJE DIJAGNOZE HIT-a**

Dijagnoza HIT-a je zasnovana na kombinaciji kliničkih i laboratorijskih podataka. Laboratorijsko testiranje kod sumnje na HIT uključuje procjenu broja trombocita, metode za isključivanje drugih uzroka trombocitopenije, pregled aktivacijskih markera hemostaze (fibrin monomeri, D-dimer, prokoagulantni fosfolipidi), i specifične testove za antitijela protiv PA/PF4 kompleksa. Funkcionalne metode, serotonin otpuštajući test (SRA) ili test heparin-uzrokovane-agregacije-trombocita (HIPA) su trenutni zlatni standardi za dijagnostiku HIT-a. Međutim, ovi testovi koji zahtijevaju oprane trombocite od pažljivo biranih donora trombocita, su tehnički zahtjevni, skupi i ne mogu podržati brzu, momentalnu odluku za zamjenu heparina. ELISA koja detektuje HIT antitijela vezivanjem za imobilizirane PF4/heparin ili PF4/PA komplekse već je razvijena. U početku ovi testovi su bili „polispecifični” za klase antitijela IgG, IgA i IgM. Ove ELISA-e imaju visoko negativnu prediktivnu vrijednost i mogu isključiti HIT, ali im nedostaje specifičnost.

## **4 T skor**

- Thrombocytopenia
- Timing (vrijeme nastanka)
- Thrombosis
- oTher (drugi uzrok smanjenog broja Tr)

Bodovanje od 0-2

Zbir: 0-3- niska vjerovatnost HIT-a

4-5- umjerena vjerovatnost HIT-a

6-8- visoka vjerovatnost HIT-a

## LIJEČENJE HIT-A

- ▶ Ako su dokazana antiheparinska antitijela, treba odmah prekinuti primjenu heparina i zamijeniti ga nekim neheparinskim antikoagulantnom: **direktnim inhibitorom trombina, hirudinom, heparinoidom ili inhibitorom faktora Xa.**
- ▶ U posljednje vrijeme najčešće se primjenjuje **inhibitor faktora Xa (fondaparinuks)**, na koji su antiheparinska antitijela izuzetno rijetko unakrsno reaktivna, a klinička iskustva sprječavanju tromboembolijskih komplikacija, povoljna.

### **Preporuke za rutinsko praćenje broja trombocita:**

- ▶ na dan početka heparinske terapije u svih bolesnika
- ▶ na dan početka heparinske terapije i 24 sata poslije u bolesnika koji su već primali heparin u posljednjih 100 dana
- ▶ svaka 2 dana od 4. do 14. dana u bolesnika koji primaju nefrakcionisani heparin
- ▶ svaka 4 dana u periodu od 4. do 14. dana terapije niskomolekularnim heparinom
- ▶ Prevenirica:
  1. Anamneza: saznati o prijašnjoj primjeni heparina ili NMH
  2. Ograničiti primjenu heparina (ako je moguće) do 5 dana
  3. Rutinski započeti peroralnu antikoagulantnu terapiju na početku heparinske terapije u bolesnika koji zahtjevaju dogoročniju th.
  4. Koristiti NMH kad god je moguće

### 3.2. TROMBOCITOPENIJA INDUKOVANA HEMIOTERAPIJOM

Hemioterapijom indukovana trombocitopenija (CIT - Chemotherapy-induced Thrombocytopenia) je česta hematološka komplikacija koja prati mijelosupresivnu terapiju. CIT predstavlja veliki klinički problem, i prema procjenama ona se javlja kod oko 300.000 bolesnika u svijetu godišnje. Teška ili perzistentna CIT ne samo što može da uzrokuje spontane hemoragije, već dovodi i do potrebe za odlaganjem hemioterapije i redukcije doza. Transfuzija koncentrovanim trombocitima i dalje ostaje osnovi način liječenja teške i simptomatske CIT, iako tačno određivanje vremena kada treba započeti sa transfuzijom ostaje kontraverzno.

CIT predstavlja stanje sa povećanim rizikom od nastanka hemoragijskog sindroma, i vjerovatnoća njegovog nastanka je u direktnoj korelaciji sa gradusom trombocitopenije i dužinom njenog trajanja. Sa padom vrijednosti trombocita ispod  $20\text{--}50 \times 10^9/\text{L}$ ,  $10\text{--}20 \times 10^9/\text{L}$ , i  $<10 \times 10^9/\text{L}$  učestalost životno-ugrožavajućeg hemoragijskog sindroma se povećava, što je udruženo sa povećanim mortalitetom, troškovima liječenja, ali i sa smanjenim učinkom hemioterapije. Vrijednost trombocita  $<75 \times 10^9/\text{L}$  predstavlja riziko faktor za nastanak hemoragijskog sindroma u okviru CIT. Značajni drugi riziko faktori prije započinjanja liječenja hemioterapijom za nastanak CIT su bili: vrsta maligniteta i hemioterapije, prethodno liječenje hemioterapijom i hirurške intervencije, životna dob, dijabetes, inicijalno niske vrijednosti trombocita, niska vrijednost hematokrita i povišena vrijednost alkalne fosfataze. Dokazano je da je značajan riziko faktor ukoliko je već i nakon sprovedenog prvog ciklusa hemioterapije došlo do razvoja trombocitopenije i anemije bilo kog gradusa.

U odsustvu neke dostupne, efektivne terapije u cilju sprečavanja trombocitopenije, jedini klinički odgovor na ovaj neželjeni efekat hemioterapije jeste smanjivanje

doze citostatika, smanjivanje frekvencije davanja lijeka, uvođenje nekog manje toksičnog lijeka ili prestanak administracije lijeka. Nažalost, sve ovo može dovesti do smanjivanja terapijskog efekta hemioterapije, a vjerovatno i smanjenja produžetka životnog vijeka oboljelog.

Posljednjih godina došlo je do razvoja agonista trombopoetinskih receptora (romiplostim i eltrombopag) koji bi olakšali liječenje trombocitopenije izazvane citostaticima.

### 3.3 TROMBOCITOPENIJA INDUKOVANA RADIOTERAPIJOM

Radioterapija (RT) predstavlja važan modalitet lečenja za lokalnu kontrolu bolesti, ali se može koristiti i kao definitivni metod lečenja kod selektiranih bolesnika, a obezbeđuje i dobru palijaciju simptoma pogotovu kod inoperabilnih bolesnika. RT može da se koristi samostalno ili u kombinaciji sa hemioterapijom, (konkurentno ili sekvencijalno).

Karakteristika ove grupe trombocitopenija je smanjen broj megakariocita u koštanoj srži sa normalnim  $t_{1/2}$  trombocita. S obzirom na to da zahvaju pluripotentnu matičnu ćeliju, često uz trombocitopeniju budu zahvaćene i druge loze (anemija i/ili leukocitopenija)

### 3.4 TROMBOCITOPENIJA INDUKOVANA INFEKCIJAMA

Veliki je broj infektivnih agenasa koji, u sklopu opšteg infektivnog sindroma, mogu dovesti do pada broja trombocita. Neki od agenasa mogu da djeluju na način da smanjuju produkciju trombocita u koštanoj srži (virusi), dok drugi djeluju imunološkim putem, stvaranjem antitijela koji se uništavaju trombocite.

Trombocitopenija se često nađe kod pacijenata s teškom sepsom. Iako je trombocitopenija često udružena s diseminovanom intravaskularnom koagulacijom, ona može biti jedini rutinski mjeren parametar zgrušavanja koji je abnormalan.

Dijagnozu postavljamo klinički, laboratorijskim, mikrobiološkim, radiološkim tehnikama.

Liječi se osnovno oboljenje koje je dovelo do trombocitopenije.

## 4. ZAKLJUČAK

Važnost broja trombocita u cirkulaciji proizlazi iz njihove višestruke uloge u procesu hemostaze. Indukovane trombocitopenije nastaju kao posljedica nekog sekundarnog faktora. Upotreba brojnih lijekova može dovesti do pada broja trombocita, kao i mnogi mikrobiološki agensi. Trombocitopenije se klinički manifestuju spontanim krvarenjem u koži i sluzokožama, koja su slična hemoragijama, krvarenjem iz nosa ili desni, te produženim menstrualnim krvarenjem kod žena.

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, kliničke slike, objektivnog pregleda i laboratorijskih nalaza. Za sprečavanje komplikacija bolesti najvažnija je normalizacija broja trombocita te njegovo održavanje.

Liječenje indukovanih trombocitopenija zavisi od osnovnog oboljenja koje je dovelo do pada broja trombocita.

## 5. LITERATURA

1. Vrhovac B, Jaksic B, Reiner Z, Vucelic B. Interna medicina, četvrto, promijenjeno i dopunjeno izdanje, Zagreb 2008
2. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia: Recognition, Treatment, and Prevention – The 7<sup>th</sup>. ACCP Conference on Antithrombotic & Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 311S-337S
3. Kuter DJ. Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy. *Oncology* (Williston Park). 2015;29:282–94.
4. Kolb HJ: Bone marrow morbidity of radiotherapy, in Plowman PN, McElwain T, Meadows A (eds): *Complications of Cancer Management*. Oxford, UK, Butterworth-Neineman, 1991