

ИМУНА ТРОМБОЦИТОПЕНИЈА ИЗАЗВАНА ЛЕКОВИМА

Слободан Јанковић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

DRUG-INDUCED IMMUNE THROMBOCYTOPENIA

Slobodan Janković

Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

Примљен/Received: 8.9.2015.

Прихваћен/Accepted: 30.9.2015.

САЖЕТАК

Имуна тромбоцитопенија изазвана лековима (ИТИЛ) настаје као последица деструкције или неадекватне активације тромбоцита услед дејства имуног система провоцираног тренутним или пређашњим присуством лека у организму. Инциденција ИТИЛ-а је око 1-2 случаја на 100,000 становника током једне године. Постоје четири основна механизма настанка ИТИЛ-а: (1) стварање аутоантитела против тромбоцита која су зависна од присуства лека у организму; (2) блокада везивања фибриногена за гликопротеинске П_б/П_а рецепторе; (3) стварање аутоантитела против тромбоцита која нису зависна од присуства лека; и (4) стварање имуних комплекса лекова са антителима, што даље доводи до активације тромбоцита и настанка тромбоза. Код свих облика имуне тромбоцитопеније изазване лековима најважније је по утврђивању смањеног броја тромбоцита што пре посумњати да је узрочник одређени лек. Кључни моменат у терапији је прекид даље примене лека-узрочника, док се трансфузија тромбоцита даје само у случају екстремног пада њиховог броја у крви. Хепарином-индукована тромбоцитопенија је изузетак, јер захтева и лечење тромбоза помоћу директних инхибитора тромбина.

Кључне речи: имуна тромбоцитопенија, лекови, узрочно-последична веза

ABSTRACT

Drug-induced immune thrombocytopenia (DIIT) is a consequence of destruction or inadequate activation of platelets by immune system provoked by current or previous presence of a drug in human organism. Annual incidence of DIIT is around 1-2 cases on 100,000 inhabitants. There are four proposed mechanisms behind the DIIT: (1) binding of drug-dependent antibodies for platelets; (2) blocking of fibrinogen binding for glycoprotein receptors P_b/P_a; (3) drug-independent antibodies against platelets; and (4) creation of drug-antibody immune complexes which further activate platelets and lead to thromboses. Regardless of the DIIT mechanism, it is of paramount importance that physicians think of drugs as possible causes when they encounter low platelet count in a patient. Key therapeutic measure is discontinuation of the offending drug, while platelet transfusion is used only after extreme drop of platelet count. Heparin-induced thrombocytopenia is an exception, because it also requires treatment of thromboses with direct thrombin inhibitors.

Key Words: immune thrombocytopenia, drug-induced, causality

Контакт: Слободан Јанковић

Факултет медицинских наука, Светозара Марковића 69, Крагујевац, 34000
e-mail: slobodan.jankovic@medf.kg.ac.rs

УВОД

Имуна тромбоцитопенија изазвана лековима (ИТИЛ) представља клиничко стање које настаје као последица деструкције или неадекватне активације тромбоцита услед дејства имуног система провоцираног тренутним или пређашњим присуством лека у организму^{1,2}. ИТИЛ најчешће настаје нагло, и може довести до озбиљних крварења, па чак и смртог исхода. Инциденција ИТИЛ-а је око 1-2 случаја на 100,000 становника током једне године, али се и до 100 пута чешће среће у субпопулацијама пацијената који користе одређене лекове, нпр. кинин или котримоксазол³. Како тромбоцитопенија може настати из много различитих разлога, често се дешава да се превиде лекови као узрок. Зато је изузетно важно да лекари познају групе лекова које најчешће изазивају ИТИЛ, и да у току откри-

вања узрока тромбоцитопеније размотре и ту могућност.

Лекови који изазивају ИТИЛ се могу сврстати у четири основне групе према механизму настанка тромбоцитопеније: (1) они који изазивају стварање аутоантитела против тромбоцита која су зависна од присуства лека у организму; (2) лекови који блокирају везивање фибриногена за гликопротеинске П₂/П₁ рецепторе; (3) лекови који изазивају стварање аутоантитела против тромбоцита која нису зависна од присуства лека; и (4) лекови који стварају имуне комплексе са антителима, што даље доводи до активације тромбоцита, њихове потрошње и секундарне активације хемостазе^{2,4}. У даљем тексту ће за сваку од ових група бити објашњен механизам настанка тромбоцитопеније, наведени најзначајнији представници и приказане методе постављања дијагнозе и лечења.

Табела 1. Лекови који најчешће изазивају имуну тромбоцитопенију, сврстани према механизму дејства.

Механизам настанка имуне тромбоцитопеније	Лекови који су најчешћи узрочници
Стварање аутоантитела против тромбоцита која су зависна од присуства лека у организму	кинин, ванкомицин, пиперацилин-тазобактам, нестероидни антиинфламаторни лекови (посебно ибупрофен), моксифлоксацин, амоксицилин са клавуланском киселином, карбамазепин, хинидин, оксалиплатин, рифампицин, сулфаметоксазол и триметоприм
Блокада везивања фибриногена за гликопротеинске П ₂ /П ₁ рецепторе	абциксимаб, тирофибан, ептифибатид
Стварање аутоантитела против тромбоцита која нису зависна од присуства лека	дактиномицин, препарати злата, прокаинамид, л-допа, пенициламин, сулфаметоксазол, интерферон алфа и бета, и натализумаб
Стварање комплекса лек-антитело	нефракционисани хепарин и нискомолекуларни хепарини

СТВАРАЊЕ АУТОАНТИТЕЛА ПРОТИВ ТРОМБОЦИТА КОЈА СУ ЗАВИСНА ОД ПРИСУСТВА ЛЕКА У ОРГАНИЗМУ

Код овог механизма настанка ИТИЛ-а у крви пацијента већ постоје ауто-антитела против неких макромолекула, обично гликопротеина, на мембрани тромбоцита; међутим, њихов афинитет за поменуте макромолекуле је толико мали, да се у нормалним околностима ова антитела не везују у значајној мери. Када одређени лек доспе у организам, веже се за макромолекул на мембрани тромбоцита (који је најчешће протеин) и измени његову конформацију (терцијерну структуру) доводећи до великог пораста афинитета аутоантитела за тако измењени макромолекул. Најчешћи макромолекули (епитопи) за које се везују антитела овог типа су гликопротеини GP₂/P₁ и/или GP₁/V/IX⁵. Резултат ове интеракције лека и макромолекула на мем-

брани је масивно везивање ауто-антитела за тромбоците, активација комплемента и разарање тромбоцита. Неки лекови из ове групе (деривати пеницилина) се за макромолекул везују ковалентним везама, па их зато поједини аутори издвајају у посебну подгрупу као лекове који се понашају као **хаптени**; ипак, у свему осталом они се понашају као и остали лекови из ове групе. Тачан механизам како лекови повећавају афинитет постојећих антитела за епитопе на мембрани тромбоцита је још увек нејасан, али се претпоставља да они имају делове молекула који им омогућавају да се вежу истовремено за антитело и макромолекул на мембрани тромбоцита, и да затим побољшавају просторно уклапање антитела и епитопа, и олакшавају међусобно везивање⁵.

Тромбоцитопенија која настаје овим механизмом се класично јавља после 7 до 14 дана континуиране примене лека, мада је мо-

гуће да се јави и после дуготрајне интермитентне примене (нпр. узимање лека једном недељно током више година). Лекови који најчешће изазивају овај тип ИТИЛ-а су хинин^{5,6}, ванкомицин⁷, пиперацилин-тазобактам⁷, нестероидни антиинфламаторни лекови (посебно ибупрофен)⁸, моксифлоксацин⁹, амоксицилин са клавуланском киселином¹⁰, карбамазепин¹¹, хинидин, оксалиплатин, рифампицин, сулфаметоксазол и триметоприм¹².

Дијагноза свих врста ИТИЛ-а, па и ове, се поставља на основу следећих критеријума: примена лека је претходила појави тромбоцитопеније (engl. "challenge"), пацијент није примао друге лекове или су они искључени, искључени су други узроци тромбоцитопеније, после престанка примене лека тромбоцитопенија се повлачи (engl. "dechallenge") и поновно увођење лека после нормализације броја тромбоцита поново изазива тромбоцитопенију (engl. "rechallenge"). Такође се помоћу проточне цитометрије може доказати везивање антитела зависних од лека за тромбоците. Помоћу ЕЛИЗА имуноесеја могуће је доказати везивање лека за гликопротеине на мембрани тромбоцита, посебно GPIIb/IIIa или GPIb/IX/V¹². Најважнији поступак у оквиру лечења пацијената са ИТИЛ је прекид примене лека који ју је изазвао, после чега се тромбоцитопенија релативно брзо повлачи.

БЛОКАДА ВЕЗИВАЊА ФИБРИНОГЕНА ЗА ГЛИКОПРОТЕИНСКЕ IIb/IIIa РЕЦЕПТОРЕ

Лекови чије је основно дејство блокада гликопротеинских IIb/IIIa рецептора (абциксимаб, тирофибан, ептифибатид) ради спречавања агрегације тромбоцита имају као нежељено дејство тромбоцитопенију код око 1,5% пацијената¹³. Карактеристично је да ово нежељено дејство настаје акутно, већ после неколико сати од примене лека. Патогенеза тромбоцитопеније после примене блокатора гликопротеинских IIb/IIIa рецептора још није са сигурношћу утврђена, али се сматра да пацијенти већ имају антитела против гликопротеинских IIb/IIIa рецептора, која се за њих везују тек пошто се лек веже за рецепторе, доводећи до деструкције тромбоцита¹⁴. Код абциксимаба постоје два механизма настанка тромбоцитопеније: (1) везивање већ постојећих антитела која препознају део молекуле абциксимаба мишијег порекла (абциксимаб је Fab фрагмент, специфичан за бета-интегрин, добијен од химерног моноклонског антитела које је делом мишијег, а делом хуманог по-

рекла), што резултује тромбоцитопенијом већ неколико сати после инфузије лека, и (2) индукција стварања нових антитела против истог (мишијег) дела молекуле абциксимаба, што доводи до тромбоцитопеније тек после 5-8 дана рачунато од завршетка примене лека, захваљујући чињеници да се тромбоцити обложени абциксимабом налазе у циркулацији 10-14 дана. Дакле, код абциксимаба можемо говорити о акутној и одложеној (индукованој) тромбоцитопенији. Пошто одложена форма овог поремећаја подразумева стварање нових антитела, тј. стварање лимфоцита са "сећањем" на абциксимаб, не изненађује податак да се тромбоцитопенија и до 10 пута чешће јавља код особа које су раније већ једном примиле абциксимаб¹⁵.

Најчешће је ова врста тромбоцитопеније блага и пролази без последица, али понекада се може компликовати озбиљним крварењима. Независни фактори ризика за настанак овог типа тромбоцитопеније су старост преко 65 година, мала телесна тежина и иницијални број тромбоцита мањи од $180 \times 10^9/l$ ¹³. Код свих пацијената који примају блокаторе гликопротеинских IIb/IIIa рецептора препоручује се мерење броја тромбоцита после 2, 6, 12 и 24 сата од почетка примене лека, јер се тада може рано открити евентуална појава тромбоцитопеније и спречити њена прогресија моменталним прекидом даље примене лека. Најчешће је прекид даље примене блокатора гликопротеинских IIb/IIIa рецептора довољна терапијска мера, а у случају озбиљнијих крварења треба дати трансфузије тромбоцита. Тирофибан и ептифибатид се брзо елиминшу из организма, што скраћује трајање тромбоцитопеније, док се абциксимаб задржава и до 7 дана, па је клиничка слика код тромбоцитопеније изазване овим леком нешто тежа и дуготрајнија.

СТВАРАЊЕ АУТОАНТИТЕЛА ПРОТИВ ТРОМБОЦИТА КОЈА НИСУ ЗАВИСНА ОД ПРИСУСТВА ЛЕКА

Код овог вида ИТИЛ-а лек који пацијент прима индукује стварање аутоантитела против појединих макромолекула на мембрани тромбоцита, што доводи до настанка клиничке слике која се не може разликовати од спонтане аутоимуне тромбоцитопеније^{16,17}. Лек може бити примењен једнократно или вишекратно, али процес стварања аутоантитела који је покренуо се надаље сам одвија, и не зависи од тога да ли ће лек и касније бити

присутан у организму или не. Лекови који изазивају овај вид ИТИЛ-а су дактиномицин¹⁷, препарати злата који се користе у лечењу реуматоидног артритиса (око 1-2% пацијената добије тромбоцитопенију)¹⁸, антиаритмик прокаинамид, антипаркинсоник л-допа, урикозурик пенициламин, сулфонамид сулфаметоксазол, интерферон алфа и бета, и нека моноклонска антитела (нпр. натализумаб). Аутоантитела су најчешће специфична за гликопротеине IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa и V на мембрани тромбоцита¹⁹. Као и код осталих видова лековима узроковане имуне тромбоцитопеније, најважније је препознати чиме је узрокована, и обуставити даљу примену лека-узрочника, после чега долази до постепене нормализације броја тромбоцита.

СТВАРАЊЕ КОМПЛЕКСА ЛЕК-АНТИТЕЛО

Главни узрочници оваквог типа тромбоцитопеније су нефракционисани хепарин и нискомолекуларни хепарини. Нефракционисани хепарин знатно чешће доводи до тромбоцитопеније него нискомолекуларни хепарини, чак у око 0,5 до 5% пацијената²⁰. Због своје велике учесталости и тешких последица (за разлику од осталих облика лековима-изазване тромбоцитопеније доводи до дисеминованих тромбоза у венском и артеријском систему), хепарином-индукована тромбоцитопенија (ХИТ) се издваја у посебан клинички ентитет. Дијагноза ХИТ-а се поставља када је око 5 – 15 дана после почетка примене нефракционисаног или нискомолекуларних хепарина дошло до наглог пада броја тромбоцита за 50%²⁰.

ХИТ има две клиничке форме, од којих се само друга може повезати са имунолошким механизмом настанка. Прва клиничка форма (назива се и ХИТ1) је пролазног карактера, настаје у прва два дана од почетка примене хепарина, и није праћена тромбозама. ХИТ1 настаје због директне активације тромбоцита хепарином, и њихове потрошње. Друга клиничка форма (ХИТ2) настаје после 5-15 дана од почетка примене хепарина, и увек је праћена тромбозама. Механизам настанка ХИТ-а 2 обухвата примарно везивање хепарина за тромбоцитни фактор 4 (солубилни фактор који тромбоцити секретују), а затим стварање антитела против тог комплекса. Тромбоцитни фактор 4 (ТФ4) се иначе везује не само за хепарин, већ и за друге велике молекуле са базним радикалима који се могу окарактерисати

као „полианјони“, нпр. за липополисахариде на бактеријама. Услед претходних контаката са бактеријама које су продрле у крв (у току ранијих системских инфекција) и настанка комплекса липополисахарид-ТФ4, организам постаје имунизован против таквог комплекса, тј. настају лимфоцити са „сећањем“ на такав сложени антиген. Када таква особа прими хепарин, одмах настаје „полианјон“-ТФ4 комплекс који сада изазива брз имуни одговор, и већ после 4-5 дана настанак антитела против њега. Комплекси хепарин-ТФ4-антитело преко Fcγ RIIa рецептора повезују међусобно тромбоците и моноците, доводећи до њихове активације, која секундарно активира и ендотелне ћелије. Микрофрагменти тромбоцита који настају после њихове активације, као и ткивни фактор коагулације, кога стварају активирани моноцити и ендотелне ћелије, индукују настанак тромбина, тј. покреће се механизам стварања тромба²¹. Мада код чак 10% особа које су примале хепарин настану антитела против комплекса хепарин – тромбоцитни фактор 4, само код неких од њих ће се развити ХИТ, што указује да је укупна количина антитела такође важна. ХИТ се чешће јавља код пацијената који су подвргнути хируршким интервенцијама и код пацијената који су примили веће дозе хепарина²⁰.

Око 20-50% пацијената који добију тромбоцитопенију после примене нефракционисаног хепарина развијају венске и артеријске тромбозе; венске тромбозе су око 4 пута чешће²⁰. Венски тромби могу настати у било којој дубокој вени и довести до плућне емболије. Услед настанка артеријских тромба могу се јавити исхемија екстремитета (посебно често код пацијената који истовремено примaju антагонисте витамина К), инфаркт миокарда или инфаркт мозга. Ретко се ХИТ може манифестовати и као акутна анафилактичка реакција. Дијагноза ХИТ-а се потврђује доказом IgG антитела код пацијента, и посебно њиховом већом концентрацијом (која се утврђује тестом оптичке густине). У случају да то није довољно (јер су сензитивност и специфичност мерења антитела ниске), спроводе се функционални тестови – тест ослобађања серотонина и тест хепарином-индуковане активације тромбоцита - који имају високу специфичност. Нажалост, функционални тестови су доступни само у високо-специјализованим лабораторијама.

Чим се посумња на ХИТ треба прекинути даљу примену хепарина и антагониста вита-

мина К; код пацијената који су примали антагонисте витамина К треба дати витамин К, како би се нормализовао ниво антикоагулантних фактора Ц и С. Чим се потврди дијагноза ХИТ-а треба укључити интравенску антикоагулантну терапију са директним инхибиторима тромбина (лепирудин, бивалирудин или аргатробан). Антикоагулантну терапију треба примењивати око 4 недеље, а ако је дошло до тромбоза, око три месеца. Антикоагулантни ефекат лепирудина, бивалирудина или аргатробана се прати мерењем АПТТ-а. Када дође до нормализације броја тромбоцита, примена директних инхибитора тромбина се може заменити оралним антагонистима витамина К.

ЗАКЉУЧАК

Код клиничког налаза тромбоцитопеније, треба посумњати на ИТИЛ као један од могућих узрока. Како би се утврдило да ли се ради о ИТИЛ-у, треба комбиновати опште принципе за утврђивање узрочно-последичне везе између лека и нежељеног дејства ("challenge", "dechallenge" и "rechallenge") и лабораторијске тестове (доказивање присуства антитромбоцитних антитела и по потреби тестове који говоре о функцијама тромбоцита). Кључни моменат у терапији је прекид даље примене лека-узрочника, док се трансфузија тромбоцита даје само у случају екстремног пада њиховог броја у крви. ХИТ представља изузетак, поготово његов тип 2 (ХИТ2), јер се ради о озбиљном клиничком стању праћеном ексцесним тромбозама у васкуларном стаблу, па је приоритет у њеном лечењу хитна примена директних инхибитора тромбина. За добру прогнозу пацијената са ИТИЛ-ом је најважније да лекари посумњају на лекове као могуће узрочнике, и да брзо реагују терапијским мерама уколико посумњају да је одређени лек проузроковао тромбоцитопенију.

ЛИТЕРАТУРА

- Demir D, Öcal F, Abanoz M, Dermenci H. A case of thrombocytopenia associated with the use of hydroxychloroquine following open heart surgery. *Int J Surg Case Rep* 2014;5(12):1282-4.
- Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, Smith JW, Tolt LJ, George JN, Kelton JG. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev* 2013;27(3):137-45.
- Reese JA, Li X, Hauben M, Aster RH, Bougie DW, Curtis BR, George JN, Vesely SK. Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: an analysis using 3 distinct methods. *Blood* 2010; 116(12): 2127-33.
- George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:153-8.
- Bougie DW, Birenbaum J, Rasmussen M, Poncz M, Aster RH. Quinine-dependent, platelet-reactive monoclonals mimic antibodies found in patients with quinine-induced immune thrombocytopenia. *Blood* 2009; 113(5): 1105-11.
- Mohamed M, Hayes R. Quinine-induced severe thrombocytopenia: the importance of taking a detailed drug history. *BMJ Case Rep* 2013; 2013.
- Anand A, Chauhan HK. Piperacillin and vancomycin induced severe thrombocytopenia in a hospitalized patient. *Platelets* 2011;22(4): 294-301.
- Visentin GP, Liu CY. Drug-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21(4): 685-96.
- Mailman JF, Stigant C, Martinusen D. Moxifloxacin-Induced Immune-Mediated Thrombocytopenia in a Chronic Kidney Disease Patient Receiving Hemodialysis. *Ann Pharmacother* 2014;48(7):919-922.
- Mansour H, Saad A, Azar M, Khoueiry P. Amoxicillin/Clavulanic Acid-induced thrombocytopenia. *Hosp Pharm* 2014;49(10):956-60.
- Goraya JS, Virdi VS. Carbamazepine-induced immune thrombocytopenia. *Neurol India* 2003;51(1):132-3.
- Curtis BR. Drug-induced immune thrombocytopenia: incidence, clinical features, laboratory testing, and pathogenic mechanisms. *Immunohematology* 2014;30(2): 55-65.
- Said SM, Hahn J, Schleyer E, Müller M, Fiedler GM, Buerke M, Prondzinsky R. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor-induced thrombocytopenia: diagnosis and treatment. *Clin Res Cardiol* 2007; 96(2): 61-9.
- Aster RH. Immune thrombocytopenia caused by glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Chest* 2005; 127(2 Suppl): 53S-59S.
- Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007; 357(6): 580-7.
- Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Thromb Haemost* 2009; 7(6): 911-8.
- Khatua S, Nair CN, Ghosh K. Immune-mediated thrombocytopenia following dactinomycin therapy in a child with alveolar rhabdomyosarcoma: the unresolved issues. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26(11): 777-9.
- Madhok R, Pullar T, Capell HA, Dawood F, Sturrock RD, Dick HM. Chrysotherapy and thrombocytopenia. *Ann Rheum Dis* 1985; 44(9): 589-91.
- Garner SF, Campbell K, Metcalfe P, Keidan J, Huiskes E, Dong JF, López JA, Ouwehand WH. Glycoprotein V: the predominant target antigen in gold-induced autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 2002; 100(1): 344-6.
- Krzych ŁJ, Nowacka E, Knapik P. Heparin-induced thrombocytopenia. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015; 47(1): 63-76.
- Greinacher A. CLINICAL PRACTICE. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 252-61.