

Michael Lachance

R4 MIG

Université de  
Sherbrooke

\$SVQ

30 novembre

# Une anticoagulati on peu efficace

*Real*

- Aucun conflit d'intérêt à déclarer

# Présentation du cas

- 52 ans
- ATCD
  - I. Hyperthyroïdie x 1 mois  
Graves ? Scinti à venir
  - II. Asthme
    - I. Sinusite-bronchite récente

All φ

HDV : Tabac +

φ Roh/Drogue

RX:

Clarythromcyine récent

# URGENCES



Avril

16



# Présentation initiale

- Raison de consultation
  - x 48hr
    - Dlr lancinante flanc gauche et loge rénale gauche

Avril

16

- À l'examen
  - Souffrante, Afébrile
  - Dlr HCG et ombilic

# Présentation initiale



- Bilan

- Gb 8,1
- Hb 132
- Plt 42
- INR/PTT N

Créat 70

Analyse urine  $\varphi$  GR / Prot

# Présentation initiale

Avril

16

- Scan C-
  - Lésion hypodense 30mm x 20 mm a/n pôle sup rate
  - Image hyperdense a/n aorte distale
  - ☐ Angioscan recommandé

# Présentation initiale

Avril

16

- Angioscan abdo
  - Thrombus et occlusion partielle de l'aorte distale
    - 5 cm supra-rénal ad bifurcation aorto-iliaque
  - $\Phi$  athéromatose ss-jacente/ dissection
  - Reste de l'aorte normale
- Lésion de la rate = atteinte ischémique



# Consultation MI demandée

- ATCD perso ou familial
  - TPP chez la mère
  - 2 grossesses sans complication
- φ Sx B, néo
- φ sx infectieux
- φ exposition héparine
- φ Sx collagénose/ vasculite
- Dyspnée persistante x bronchite
- Céphalée bi frontale x < 1 sem
  - Nouvelle céphalée inhabituelle
  - φ Sx neuro

# Consultation MI demandée

Afébrile

φ souffle cardiaque ou signe EI

Examen vasculaire

- Pouls symétriques MS-MI
  - Φ phénomène ischémique aigu
- Φ phénomène embolique
  
- Neuro N

## Bilan supplémentaire

- Plaquettes sur citrate 40
- Hb 132
- INR/PTT N
- Fibrinogène 2,5
- D-Dimère 22000
- Frottis sanguin
  - $\varphi$  schistocyte
- Bilan hémolyse -
- T4 44 (12-26)
- TSH < 0,01
- CRP >300
- Hépatique – Rénal N

# Thrombose de l'aorte (sur aorte normale)

- Thrombose artérielle spontanée

- ★ • Syndrome anti-phospholipide → < 10 cas rapportés

- ★ • Autre thrombophilie

- déficience antithrombine III

- " " protéine S

- Thrombocytopénie induite par l'héparine

- Cas rapportés avec

- Pancréatite, MII sévère

- Sepsis abdominal

- Néo pancréas

- ★ • CIVD

- ★ • Néo hématologique

- Thrombocytose essentielle >> Polycythémie vrai

- Hémoglobinurie paroxystique nocturne

- LMA (M3)

# Thrombose de l'aorte

- Aortite et Thrombose 2<sup>nd</sup> ?
  - Vasculite
    - ★ • Gros vaisseaux
      - AT
      - Takayasu = atteinte aorte abdominale fréquente
  - Infectieuse

# Thrombose de l'aorte

- Athérosclérose
- Dissection aortique
- Idiopathique

# Présentation du cas (suite)



- Héparine IV débutée
  - (plaquettes 42)

- FAN
- Anti cardiolipide
- b2-glycoprotéine
- Anticoagulant lupique
- Hémoculture
- Bilan thrombophilie

À venir

- TEP Scan demandé
  - Aortite ? Vasculite gros vaisseaux ?
  - Néo ?

# Présentation du cas (suite)

- ETT normale
  - $\Phi$  thrombus,  $\varphi$  végétation

Avril

17

- Scintigraphie V/Q normale



# Présentation du cas (suite)

Avril  
19

- Céphalée persiste, No associée
  - Intensité ↑ x hospitalisation
- Plaquettes 55 000
- Imagerie « urgente » demandée
  - IRM priorisée
    - Retardé en radio...

# Présentation du cas (suite)

- Départ pour Tep scan au centre référent



- TEP
  - Foyer aortite a/n aorte distale
  - Hypermétabolisme médullaire
  
- Pas de néoplasie

# Présentation du cas (suite)

- À son retour
  - Céphalée sévère, photophobie
  - No + Vo
  - Paresthésie transitoire main droite

Avril

19

# Présentation du cas (suite)

- Angioscan cérébrale
  - Thrombose extensive sinus sagittal supérieur, sinus transverse et sigmoïde D
  - Foyer HIP frontal droit 16 x 4 mm + 1 foyer HSA 2<sup>nd</sup> ischémie veineuse

Avril

19

- De quand la thrombose date-t-elle ?

# Présentation du cas (suite)

- Transfert au soins intensifs du CHUS
- Hypothèse principale
  - Syndrome anti-phospholipide (catastrophique ?)
  - Solumédrol 1 g IV débuté
  - Anticoagulation ?
    - Héparine IV suspendu

Avril

19

# Arrivée aux soins intensifs

- Avis neurologie demandé
  - Reprise anticoagulation avec Héparine IV
    - Contrôle de scan lendemain am

Avril

19

- Sensorium altéré, confuse

# Prise charge aux soins intensifs

- Imagerie contrôle
  - Ct-tête
    - Stabilité foyer HIP-HSA
    - Thrombose extensive idem

Avril

20

# Prise charge aux soins intensifs

- Bilan
  - PTT 55
  - INR 1,35
  - Plt 53 000
  - Hb 130
  
- Fibrinogène 2,8
- D-Dimère 18000

Avril

20



# Prise charge aux soins intensifs

- Avis hématologie et rhumatologie
  - Hypothèse de travail ?
    - Syndrome anti-phospholipide
  - Aucun indice de vasculite gros vaisseaux, maladie Behçet
    - Aortite au Tep 2<sup>nd</sup> thrombose
  - Conduite suggérée
    - Solumédrol 1 g die x 3, puis Prednisone 1mg/kg

Avril

20

# Prise charge aux soins intensifs

Rx en cours

- Héparine IV x 7 jrs
- s/p Solumédrol #3
- Pred 60

- Cliniquement « stable »
  - Confusion persiste
- Plaquette 48 000
- Scan TAP C+
  - Thrombose de l'aorte = stable
  - Embolie pulmonaire supéro dorsale droite
    - Présente depuis ? Scinti V/Q neg 16/04
- Solumédrol 1 g IV die repris dans ce contexte
- IVIG?

Avril

23

# Prise charge aux soins intensifs

Avril

25

- Bilan thrombophilie –
  - Protéine C, S N
  - Antithrombine III
  
- Anticoagulant lupique –
- Cardiolipine IGM –
- Anti-B2 glycoprotéine –
  
- Plaquette idem 50 000

# Prise charge aux soins intensifs

- Suivi Hémato

Avril

25

- R/o Néoplasie médullaire avec CIVD 2nd
  - BMO effectuée
    - Médullogramme -
- Test de thrombocytopénie à l'héparine antigénique (anti- PF4) demandé
  - Nouvelles thromboses objectivée x héparine

# Prise charge aux soins intensifs

Avril  
25

- Anti-PF4
  - 2.56
- Compatible avec HIT, mais...
  - $\Phi$  d'exposition à l'héparine avant thrombose de l'aorte
  - TVC possiblement présente dès l'admission ou avant ?
  - Thrombocytopénie initiale

Que peut on conclure ?

# Diagnostic ?

Avril

25

- Thrombocytopénie induite par l'héparine « *spontanée* »
  - En absence d'héparine antérieure  $\Rightarrow$  auto-immun
- Test d'agrégation plaquettaire demandé
- Argatroban débuté

# Prise charge

Avril

28

- Test agrégation plaquettaire (test relâche sérotonine)
  - Fortement positif avec 0,1 Un/ml héparine
  - Fortement positif en absence d'héparine
    - Tube contrôle
- Cas discuté avec « l'expert » du HIT, à Hamilton, Dr Warkentin
  - Compatible avec thrombocytopénie induite par l'héparine « spontanée »

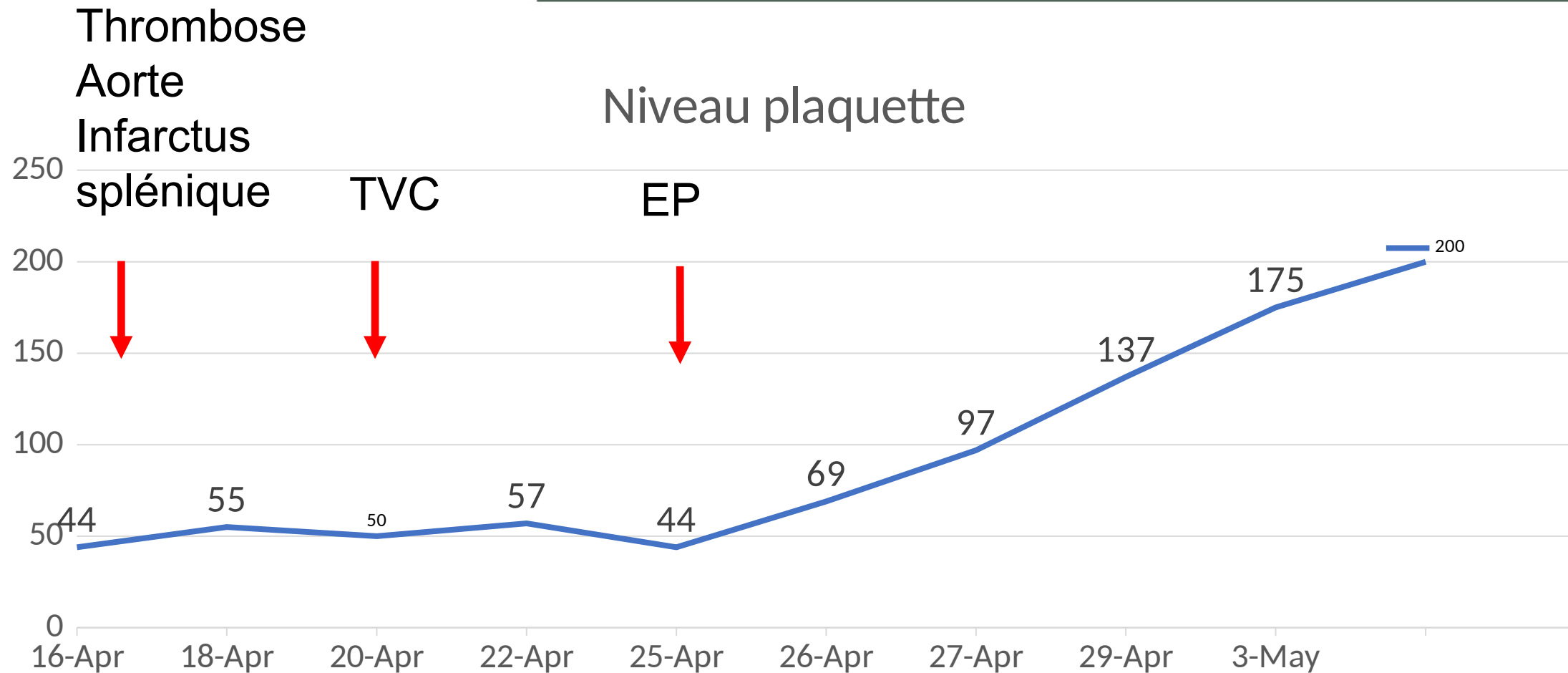
# Prise charge

- Évolution clinique favorable
  - Plaquette en hausse x argatroban
  - Amélioration paramètre CIVD
  
- $\varphi$  Neurologiquement mieux

Avril

28





Arrêt Héparine



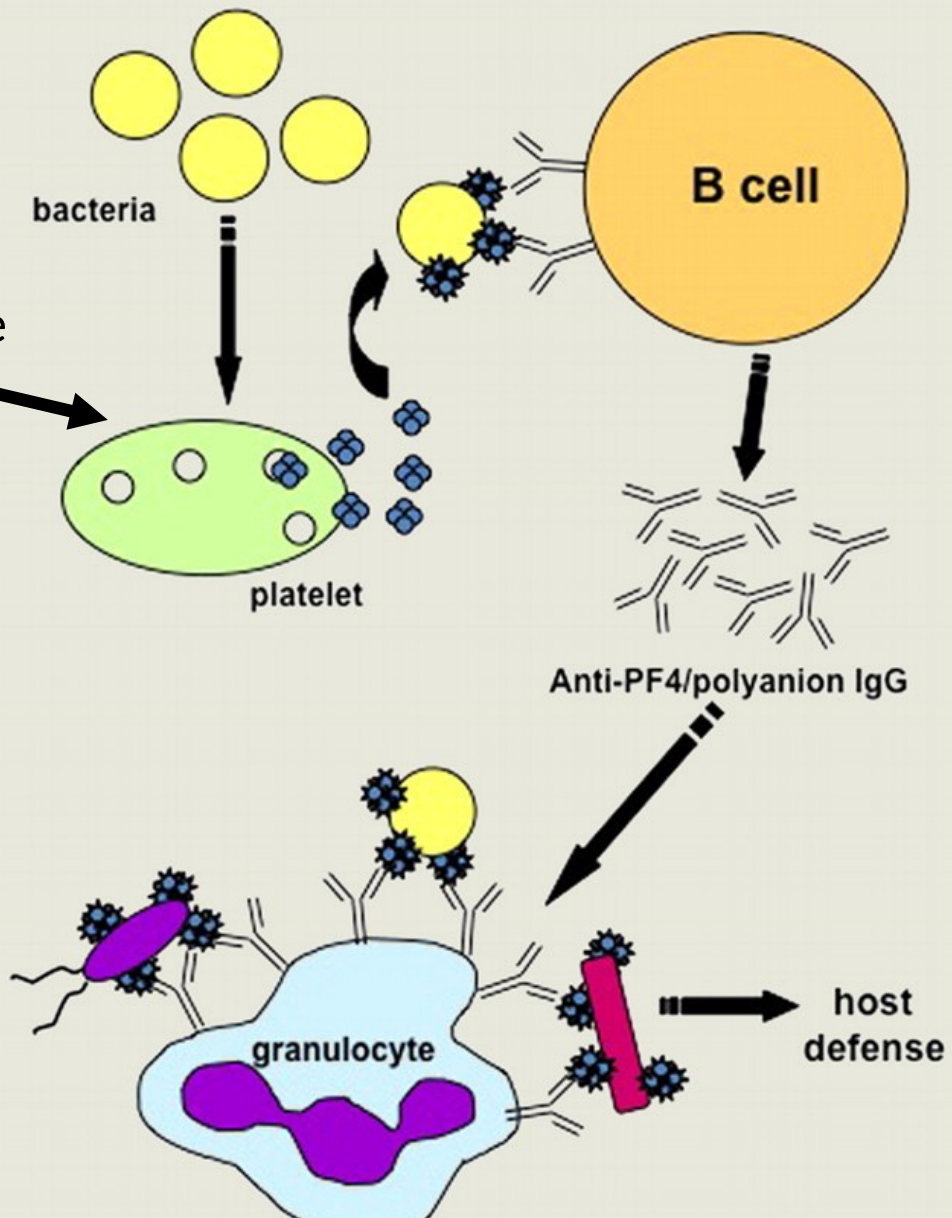
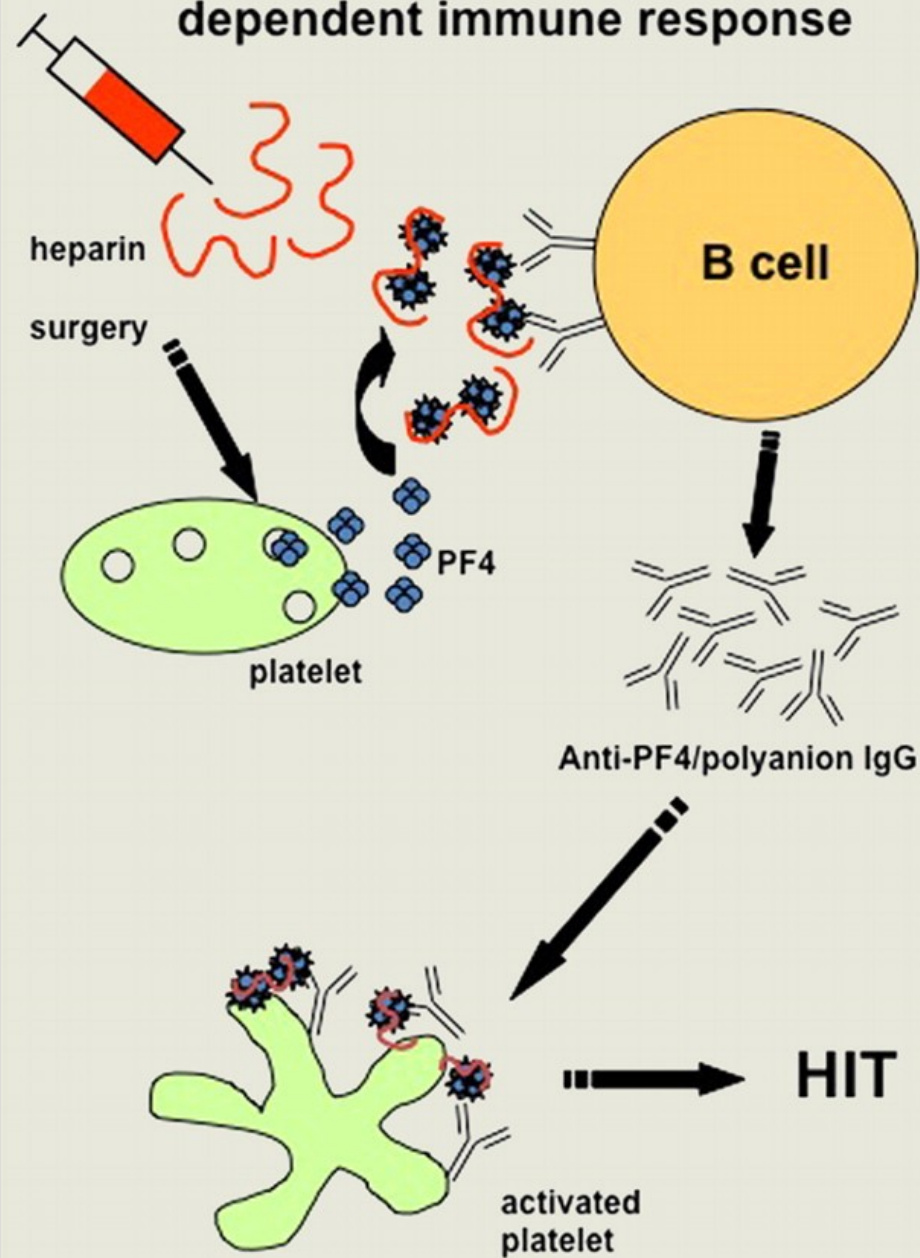
Début argatroban

# Diagnostic final ?

- Thrombocytopénie induite à l'héparine « spontané »

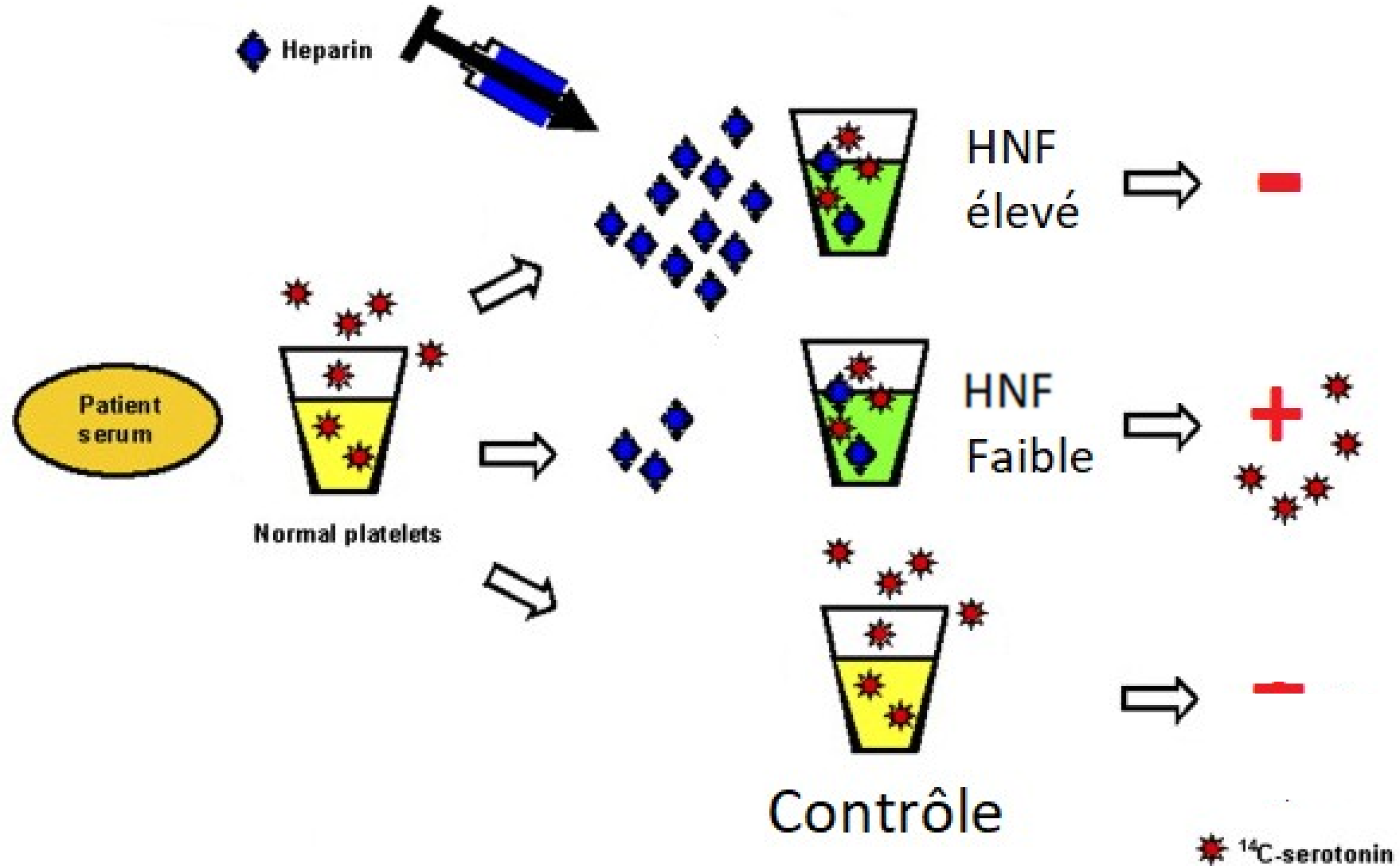
**A****Bacteria/PF4-dependent sensitization phase**

Chirurgie  
Chondroïtine  
sulfate  
Acide nucléique

**B****Misdirected PF4/heparin-dependent immune response**

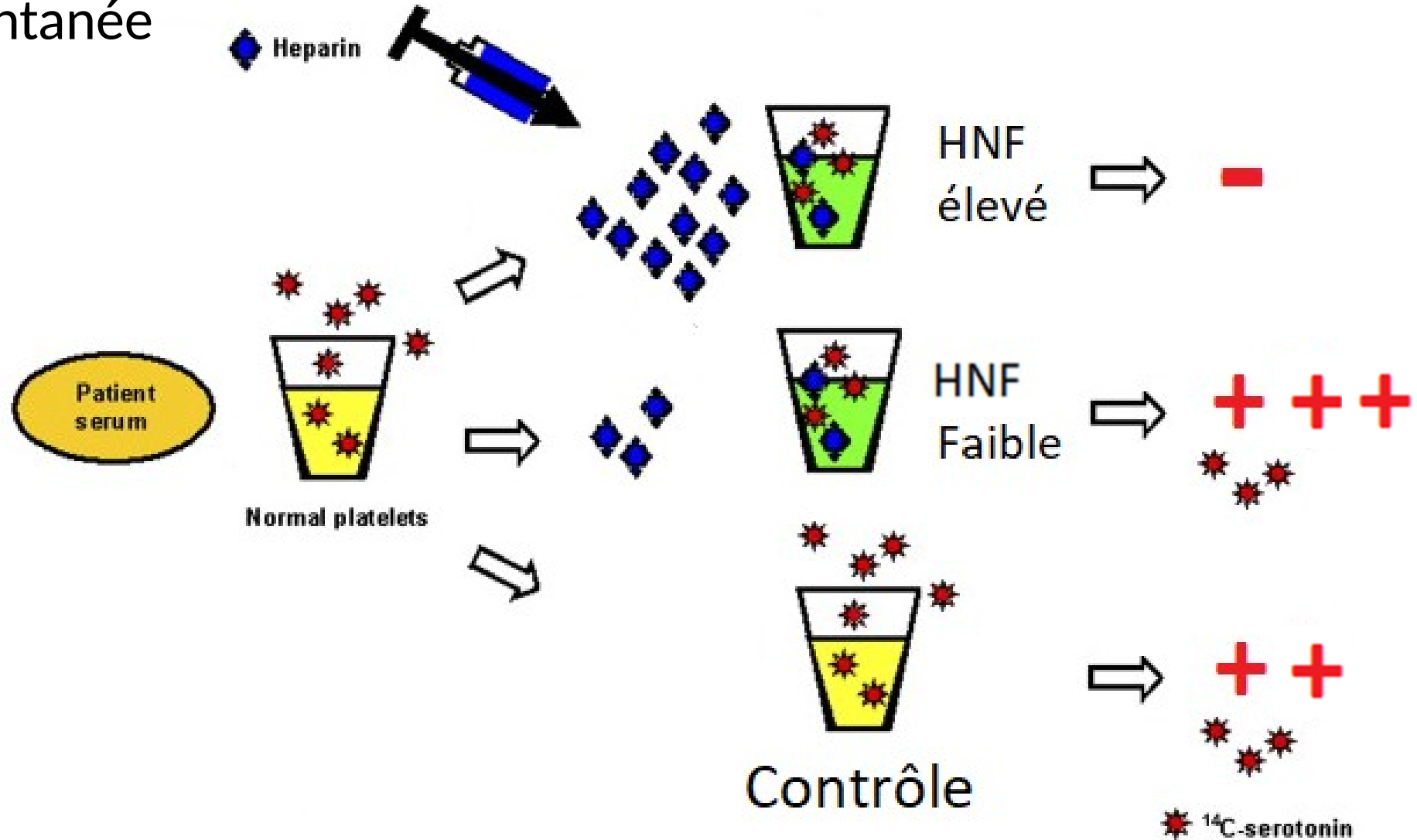
# TIH typique

## Serotonin Release Assay



## Serotonin Release Assay

- TIH spontanée



# Thrombocytopénie « induite par l'héparine » spontanée

- 20 cas rapportés
  - > 2/3 suivant chirurgie orthopédique (genou)
    - Suivant infection dans les autres cas
  - Aucun cas avec thrombose de l'aorte
    - Cas rapporté en TIH typique

# Thrombocytopénie « induite par l'héparine » spontanée

- Manifestations cliniques
  - Thrombocytopénie préalable à l'exposition à l'héparine
  - Présentation inaugurale souvent 2<sup>nd</sup> thromboses
  - Thrombocytopénie + prolongée (semaine) ou + sévère (<20)
- Souvent associée à
  - CIVD
  - Anti-PF4 fortement positif (ex > 2,0 OD)
  - Multiples thromboses

# Définition proposée

- Thrombocytopénie sans étiologie alternative
- Thrombose
- Absence d'exposition à l'héparine
- Test antigénique (anti-PF4) IgG fortement +
- Activation plaquettaire indépendante et dépendante de l'héparine
  - Inhibé avec haute dose héparine



# Traitement

- Cesser héparine
  - Attention au quantité minime, ex: cathéter
- Renverser coumadin
- Anticoagulation alternative

# Traitement

- Anticoagulation alternative
  - Thrombocytopénie > 50% contre-indication
    - Transfusion plaquette donnée dans certain cas
  - Risque de sous-traitement avec Argatroban
    - Suivi D-dimère et fibrinogène

# Traitement

- ACOD ?
  - Plusieurs cas traité efficacement avec Rivaroxaban
  - Dose 15 mg bid suggéré jusqu'à normalisation des plaquettes

Accumulation de données à partir d'études observationnelle avec AOD et thrombocytopénie à l'héparine « typique »

# Traitement

- IVIG
  - Utilisation décrite en TIH  $\square$  peu utilisé vu alternative
  - Plusieurs cas TIH auto-immun où résolution très rapide de la thrombocytopénie
    - 1g x 2 jours

# Traitement

- Durée ?
  - Plusieurs mois, minimum 3-6 mois
  - Suivi sérié test relâche sérotonine et anti-PF4
    - Considéré la négativité de ses tests avant arrêt antico
  - Selon comorbidité et thrombose

# Prise charge au CHUS-Fleurimont

- Congé USI, transfert à l'étage d'hématologie
  - Neurologiquement intact

Avril

30

# Prise charge au CHUS-FL

- Arrêt Argatroban
- Début Xarelto 15 mg bid



# Prise charge au CHUS-FL

- Congé de l'hôpital ss Xarelto
- Prednisone sevrée graduellement sur 2 mois





# Suivi subséquent

- Récidive d'une nouvelle embolie pulmonaire
  - Xarelto  Coumadin
- Anti-PF4 encore +



# Suivi subséquent

- Stable depuis
- Test relâche sérotonine négatif
  - Juillet 2018
  - Anti-PF4 en diminution



# Conclusion

- Garder un index de suspicion élevé pour les thromboses à des sites inhabituels
- Inclure la TIH auto-immun dans les ddx en présence de
  - Thrombocytopénie et thrombose inexplicable inaugural
  - Re-thrombose ou thrombocytopénie sur héparine malgré « timing » inhabituel pour HIT
- Test antigénique Élixa rapide et très sensible
  - Forte valeur prédictive négative

# Bibliographie

- Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 2099–114
- Dilli Ram Poudel, Sushil Ghimire, Rashmi Dhital, Daniel A. Forman & Theodore E. Warkentin (2017) Spontaneous HIT syndrome post-knee replacement surgery with delayed recovery of thrombocytopenia: a case report and literature review, *Platelets*
- Warkentin TE, Sheppard JA, Moore JC, Cook RJ, Kelton JG. Studies of the immune response in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2009
- Warkentin TE, Makris M, Jay RM, Kelton JG. A spontaneous prothrombotic disorder resembling heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 2008;121:632–636
- Jay RM, Warkentin TE. Fatal heparin-induced thrombocytopenia (HIT) during warfarin thromboprophylaxis following orthopedic surgery: Another example of 'spontaneous' HIT? *J Thromb Haemost* 2008;6:1598–1600
- Warkentin TE, Basciano PA, Knopman J, Bernstein RA. Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome: Two new cases and a proposal for defining this disorder. *Blood* 2014;123: 3651–3654
- Perrin J, Barraud D, Toussaint-Hacquard M, Bollaert PE, Lecompte T. Rapid onset heparin-induced thrombocytopenia (HIT) without history of heparin exposure: A new case of so-called 'spontaneous' HIT. *Thromb Haemost* 2012;107:795–797.
- Krauel K, Potschke C, Weber C, Kessler W, Furll B, Ittermann T, Maier S, Hammerschmidt S, Broker BM, Greinacher A. Platelet factor 4 binds to bacteria-inducing antibodies cross-reacting with the major antigen in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117:1370–1378.
- Spontaneous aortic arch thrombus presenting as acute critical limb ischemia. *Vasc Endovasc Surg* 2010;44:309e11

- Aortic Mural Thrombus in the Normal or Minimally Atherosclerotic Aorta Ziad Y. Fayad, Elie Semaan, Bashar Fahoum, Matt Briggs, Anthony Tortolani, and Marcus D'Ayala, Brooklyn, New York, 2013
- Aortitis Heather L. Gornik, M.D., M.H.S. and Assistant Professor of Medicine, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine of Case Western Reserve University Medical Director *Circulation*. 2008 June  
  
Spontaneous aortic thrombosis and embolization: antithrombin deficiency and the work-up of hypercoagulable states CMAJ • October 25, 2005 Thomas J. Donohue Andre E. Ghantous Hospital of Saint Raphael Yale University School of Medicine
- Aortic thrombosis in antiphospholipid syndrome *Lupus* (2005) 14 Emilio Letang Jimé'nez de Anta, Departament of Internal Medicine, Hospital Mu'tua de Terrassa
- Heparin-induced Thrombocytopenia with Acute Aortic and Renal Thrombosis in a Patient Treated with Low-molecular-weight Heparin Chevalier, J. et al. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* , Volume 29 , Issue 2 , 209 - 212
- *Am J Hematol*. 2015 Jul;90(7):675-8. doi: 10.1002/ajh.23971. Epub 2015 Feb 27. Severe and persistent heparin-induced thrombocytopenia despite fondaparinux treatment. Tuito A<sup>1</sup>, Bakchoul T<sup>2</sup>, Rowe JM<sup>1</sup>, Greinacher A<sup>2</sup>, Ganzel C
- Chong BK, Mun D, Kang CH, Park C, Cho WC. Essential Thrombocytosis-Associated Thromboembolism in the Abdominal Aorta. *The Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016;49(5):397-400. doi:10.5090/kjtcs.2016.49.5.397.
- *Blood*. 2017 Oct 5;130(14):1679-1682. doi: 10.1182/blood-2017-06-788679. Epub 2017 Aug 22. Autoimmune HIT due to apheresis catheter heparin flushes for stem cell harvesting before autotransplantation for myeloma. Mian H<sup>1</sup>, Warkentin TE<sup>2,3</sup>, Sheppard JI<sup>3</sup>, MacDonald A<sup>4</sup>, Linkins LA<sup>2</sup>, Bengner A<sup>1,2</sup>, Foley R<sup>1,2,3</sup>.
- *Blood*. 2017 Aug 31;130(9):1104-1113. doi: 10.1182/blood-2017-04-778993. Epub 2017 Jun 23. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literaturereview. Warkentin TE
- *ANZ J Surg*. 2005 Mar;75(3):110-7. Takayasu arteritis: clinical features and management: report of 272 c ases. Mwipatayi BP, Jeffery