

Düşük molekül ağırlıklı heparine bağlı büllöz hemorajik dermatoz: Olgu sunumu

Bullous hemorrhagic dermatosis associated with low-molecular weight heparin: A case report

Filiz GÜLDAVAL¹, Melike YÜKSEL YAVUZ¹, Ceyda ANAR¹, İbrahim Onur ALICI¹, Sedat TUNÇOK², Sülün ERMETE³, Melih BÜYÜKŞİRİN¹

¹İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eđitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, İzmir, Türkiye

²İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eđitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

³İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eđitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

ÖZ

Günümüzde düşük molekül ağırlıklı heparinler, pulmoner tromboemboli (PTE) profilaksisi ve tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. DMAH ise antitrombin III aktivasyonu ile Faktör- Xa' yı inaktive ederek antikoagülan etkisini gösterir. Başlıca yan etkileri; kanama komplikasyonları, heparin-induced trombositopeni, karaciğer toksisitesi, osteoporoz ve cilt reaksiyonlarıdır. DMAH' lerin ürtiker, kaşıntı, egzema, eritem gibi cilt yan etkilerine göre çok daha nadir görülen bir yan etkisi de büllöz hemorajik dermatozdur. DMAH' lerin bu nadir yan etkisini gördüğümüz olgumuzu sunmayı uygun bulduk.

Anahtar kelimeler: Düşük molekül ağırlıklı heparin, büllöz hemorajik dermatoz, pulmoner emboli

ABSTRACT

Currently, low-molecular weight heparins (LMWHs) are frequently used for the prophylaxis and treatment of pulmonary thromboembolism (PTE). LMWH shows its anticoagulatory effect through the activation of antitrombin III and the inactivation of Factor Xa. Its major side/adverse effects are bleeding, heparin-induced thrombocytopenia, hepatotoxicity, osteoporosis and skin reactions. In comparison to the more common skin reactions such as urticaria, itching, dermatitis, erythema; its rarely seen adverse effect is bullous hemorrhagic dermatosis. We found it appropriate to present our case with this rare adverse effect of LMWHs.

Keywords: Low molecular weight heparin, bullous hemorrhagic dermatosis, pulmonary embolism

Alındığı tarih: 15.12.2017

Kabul tarihi: 11.04.2018

Yazışma adresi: Ass. Filiz Güldaval, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eđitim Araştırma Hastanesi, İzmir - Türkiye

e-mail: yukselmelike@windowslive.com

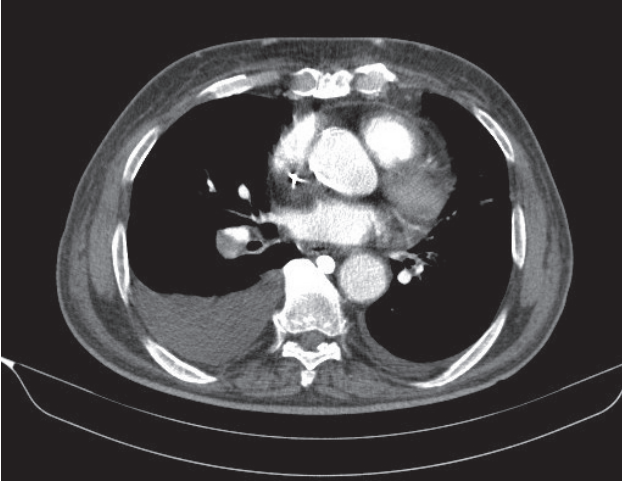
GİRİŞ

Günümüzde düşük molekül ağırlıklı heparinler pulmoner tromboemboli (PTE) profilaksisi ve tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. Pulmoner tromboemboli, tedavi edilmediği takdirde yaklaşık %25-30 mortalitesi olan bir hastalıktır. Tanı konulduktan sonra tedavi seçeneklerini belirlemek için yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (non-masif) olarak ayırt edilmesi gerekmektedir. Tedavide

antikoagülan etkisi olan "protein C" ve "protein S"i inhibe etmelerinden ve etkisinin başlaması için ortalama 36 saat gerekmesinden dolayı varfarin sodyum tedavisine kesinlikle düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) eklenerek başlanılmalıdır ⁽¹⁾. DMAH' lerin ürtiker, kaşıntı, egzema, eritem gibi cilt yan etkilerine göre çok daha nadir görülen bir yan etkisi de büllöz hemorajik dermatozdur ⁽²⁾. DMAH' lerin bu nadir yan etkisini gördüğümüz olgumuzu sunmayı uygun bulduk.

OLGU

Altmış yedi yaşında, beş yıl önce mesane karsinomu nedeni ile opere olan ve bilinen koroner arter hastalığı olan erkek hasta nefes darlığı ile acil servimize başvurdu. İleri tetkikler ile düşük riskli pulmoner tromboemboli tanısı alan olgu serviste takip edildi (Resim 1). Enoksaparin sodyum 60 mg/0,6 ml 12 saatte bir subkutan uygulandı. Tedavinin sekizinci gününde enoksaparin sodyum uygulanan yerlerde ve tetkik amaçlı kan örneği alınan yerlerde büllöz hemorajik dermatoz gelişti (Resim 2). Olgunun takibinde trombosit sayısı 209.000/Ul ve 198.000/Ul arasında seyretti. INR değeri 1.4-1.7 idi. Hemorajik büllerden alınan punch biyopsi örneğinin patolojik bakısında hiperkeratoz, lokal bir alanda hafif akantoz, dermo epidermal hatta ayrılma, birkaç eritrosit ekstravasasyonu,

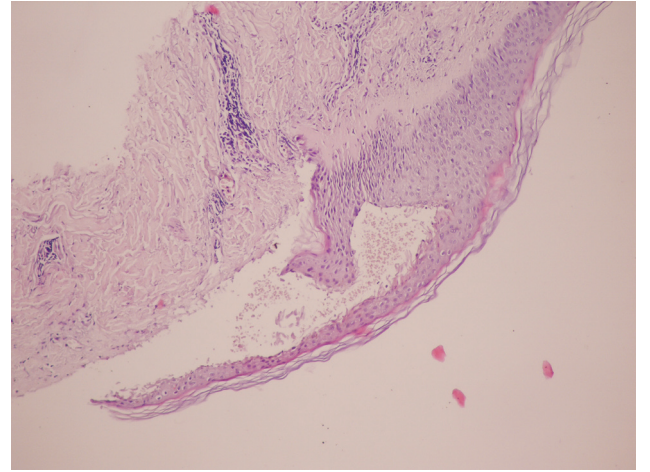


Resim 1.



Resim 2.

perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu saptandı (Resim 3). Enoksaparin sodyum tedavisi kesilerek, tinzaparin sodyum 20.000 IU/0,7 ml 24 saatte bir subkutan yolla uygulandı. Olgunun 3 günlük takibinde enjeksiyon yerinde yine büll gelişmesi, büllerden ve punch biyopsi alınan yerden de kanamanın lokal durdurulmasında zorluk olması üzerine düşük molekül ağırlıklı heparin kesilerek olgu 24 saat yakın gözlem ile takip edildi. Olguda ek kanama odağı saptanmadı. Mesane karsinomunu açısından kür sağlandığı onaylandıktan sonra varfarin sodyum tedavisine geçildi. Varfarin sodyum tedavisinin yedinci gününde büllöz hemorajik dermatozda belirgin regresyon olmuş ve yeni büller gelişmemişti. INR seviyesi terapötik aralıkta kalacak şekilde ayarlanıp taburcu edildi.



Resim 3.

TARTIŞMA

Pulmoner tromboembolizmde, tedavi edilmemiş olgularda mortalite yaklaşık %25-30, tedavi edilenlerde ise mortalite %2-8'dir ⁽¹⁾. Dolayısıyla, erken tanı, erken tedavinin de oldukça etkili olması nedeniyle yaşamsaldır. Tanı konulduktan sonra tedavi seçeneklerini belirlemek için yüksek riskli (masif), orta riskli (submasif) veya düşük riskli (nonmasif) olarak ayırt edilmesi gerekmektedir. Klinik kuşkusuz yüksek olan hastalarda kanama riski yüksek değilse, tanı dışlanana kadar hemen DMAH, standart heparin

veya yeni oral antikoagülan (YOAK) ilaçlardan kullanılabilir ⁽³⁾. Kanıtlanmış nonmasif ve submasif olgularda, tedaviye ilk 24 saat içinde varfarin sodyum eklenir. Antikoagülan etkisi olan “protein C” ve “protein S”i inhibe etmelerinden ve etkisinin başlaması için ortalama 36 saat gerekmesinden dolayı varfarin sodyum tedavisine kesinlikle düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) eklenerek başlanılmalıdır. Malignitesi olan hastalarda kanamaya yatkınlık, ilaç etkileşimleri, malnutrisyon, kusma ve karaciğer disfonksiyonu gibi nedenlerden dolayı varfarin sodyum tedavisinden kaçınılır ⁽⁴⁾. Hastamızda mesane karsinomu öyküsü olması üzerine tedaviye DMAH tedavisi ile başlandı. DMAH ise antitrombin III aktivasyonu ile Faktör-Xa’yı inaktive ederek antikoagülan etkisini gösterir. Başlıca yan etkileri; kanama komplikasyonları, heparin-induced trombositopeni, karaciğer toksisitesi, osteoporoz ve cilt reaksiyonlarıdır ⁽⁵⁾. DMAH’ların yaygın cilt yan etkileri; ürtiker, kaşıntı, eritemdir (%1-%10). Post-marketing bildirilen yan etkiler ise kutanöz vaskülit, cilt nekrozu, alopesidir. Enjeksiyon yerinde hematoma (%9), enjeksiyon yerinde kanama (%3 to %5), enjeksiyon yerinde ağrı (%2) görülebilir. Hastamızda görülen hemorajik büllöz dermatoz ise nadir bir yan etkidir (%0-%1). Tedavi sırasında laboratuvar izlemi genellikle gerekli değildir. Ancak böbrek yetmezliği, obesite ve over doz olgularında laboratuvar izlemi yapılmalıdır. Klinik sorunlarda pıhtılaşmaya dayalı anti-faktör Xa testi (Heptest), kromojenik anti-faktör Xa testi uygulanabilir. Fakat bu testlere ulaşım oldukça zordur. Ciddi kanaması olan olgularda protamin sülfat kullanılabilir. An ve ark. ⁽⁶⁾ 72 yaşındaki olgusunda da enoxaparin tedavisi kesildikten 1 hafta sonra lezyonlar da kendiliğinden gerilemiştir. Büllöz pemfigoid hastasında enoksaparine bağlı gelişen hemorajik büllöz dermatoz ise sistemik kortikosteroid ve farklı antikoagülan tedavi ile gerilemiştir ⁽⁷⁾. Olgumuzda da enoksaparin tedavisinin kesilmesinden 7 gün sonra lezyonlar kendiliğinden geriledi. Hastanın hemorajik büllöz dermatiti geriledikten sonra tedaviye başka bir DMAH olan Tinzaparin sodyum ile devam edildi. Tinzaparin tedavisinde de hemorajik büllöz dermatoz

ortaya çıktı. Thuillier ve ark. ⁽⁸⁾, subkutan enoksaparin sodyum başlanan 51 yaşında bir erkek hastanın tedavisini birkaç gün sonra tinzaparin sodyum ile değiştirmişler ve 2 gün sonra, enjekte edilen bölgede egzama ve hemorajik büllöz dermatozun geliştiğini fark etmişler. Bildirilen bir vakada lezyonları ilerleyen günlerde gerilemesine rağmen hasta, bül oluşumunu takiben 45. günde intrakraniyal hemoraji nedeniyle kaybedilmiştir ve hemorajik büllerin olası lethal komplikasyonların habercisi olabileceğine dikkat çekilmiştir ⁽⁹⁾. Olgumuzda ise başka organa ait herhangi bir kanama oluşmadı. Birkaç çalışmada, lezyonların, LMWH tedavisine devam etmesine veya tedavinin oral antikoagülanla değiştirilmesine rağmen, bazı hastalarda 1-2 hafta içerisinde gerilediğini bildirilmektedir ^(5,10). Heparin tedavisinin sonlandırılmasına ilişkin çeşitli alternatifler önerilmiştir: 1) DMAH tedavisi sonlandırılabilir ve oral antikoagülan tedavi başlatılabilir, 2) DMAH tedavisi tamamen sonlanabilir veya 3) DMAH tedavisine devam edilebilir ⁽⁵⁾. Nadir görülen hemorajik büllöz dermatoz gelişen olgumuzda ise lokal kanama kontrolünde zorluk yaşanması üzerine DMAH tedavisi sonlandırılmıştır. Heparinle indüklenen büllöz kanamalı dermatoz, çoğu zaman komplikasyona neden olmayan ve enjeksiyon yerine yakın bir yerde meydana gelen nadir, kendi kendini sınırlayan, kutanöz bir advers reaksiyondur. Klinisyenler, klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan bu antikoagülanların kutanöz yan etkilerinin farkında olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu, 2015.
2. Sophie R, Monica D, François Le G. Enoxaparin-induced DRESS syndrome. Case Rep Dermatol. 2012 Sep-Dec; 4(3): 233-7. <https://doi.org/10.1159/000345096>
3. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executivesummary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(Suppl 2): 7S-47S.
4. Leo R. Zacharskia. Warfarin versus low-molecular-weight heparin therapy in cancer patients. The Oncologist January. 2005;10(1):72-9.
5. Gouveia AI, Lopes L, Soares-Almeida L, Filipe P. Bullous

- hemorrhagic dermatosis induced by enoxaparin. *Cutan Ocul Toxicol.* 2016;35:160-2.
6. Isa A, Mehmet H. Bullous hemorrhagic dermatosis induced by enoxaparin. *Indian Dermatol Online J.* 2017 Sep-Oct;8(5):347-9.
https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_355_16
 7. Shim JS, Chung SJ, Kim BK, Kim SH, Lee KS. Bullous hemorrhagic dermatosis due to enoxaparin use in a bullous pemphigoid patient. *Asia Pac Allergy.* 2017 Apr;7(2):97-101.
<https://doi.org/10.5415/apallergy.2017.7.2.97>
 8. Thuillier D, Chaby G, Dadban A, Dascotte E, Miquel-Christophe D, Andrejak M, et al. Low molecular weight heparin induced bullous haemorrhagic dermatosis associated with cell mediated hypersensitivity. *Ann Dermatol Venerol.* 2009;136:706-70.
 9. Aslan Y, Ercan , Deniz D. Intracranial hemorrhage with fatal outcome in a patient with heparin induced bullous hemorrhagic dermatosis. *Turkderm Arch Turk Dermatol Venerology.* 2016;50:77-8.
 10. Perrinaud A, Jacobi D, Machet MC, Grodet C, Gruel Y, Machet L. Bullous hemorrhagic dermatosis occurring at sites distant from subcutaneous injections of heparin: Three cases. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:S5-7.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.01.098>