

Heparyny drobnocząsteczkowe i martwicze zmiany skórne

Elżbieta Marcinkowska, Jacek Manitius

Katedra i Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego im. dr. A. Jurasza w Bydgoszczy, Collegium Medicum UMK w Toruniu

Celem niniejszej pracy jest opis obserwowanych w klinice autorów dwóch przypadków zmian martwiczych skóry, powstałych po podskórnych iniekcjach preparatów heparyny drobnocząsteczkowej.

słowa kluczowe: heparyny drobnocząsteczkowe, martwica skóry, małopłytkowość

WSTĘP

Preparaty heparyny drobnocząsteczkowej są skuteczne zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Działania niepożądane i powikłania terapii pojawiają się wyjątkowo. Do rzadko występujących, jednak mających istotne implikacje kliniczne, powikłań należą martwica skóry oraz małopłytkowość.

OPISY PRZYPADKÓW

Przypadek 1.

Kobietę 54-letnią (BMI 28,5 kg/m²) przyjęto do szpitala z powodu trwającego od około miesiąca znacznego pogorszenia tolerancji wysiłku oraz obrzęków kończyn dolnych, które wystąpiły po raz pierwszy około 7 dni przed przyjęciem.

W wywiadzie stwierdzono:

- wieloletnią cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze, stabilną dusznicę bolesną II stopnia według *Canadian Cardiovascular Society*, przebyte prawdopodobnie dwa zawały serca, miokardiopatię wtórną w okresie, gdy chora pozostawała w III klasie niewydolności

serca według *New York Heart Association* (NYHA);

- niedoczynność tarczycy.

Ze względu na obrzęk lewego podudzia i podejrzenie zakrzepicy żyłnej, a następnie pojawiający się obrzęk prawej kończyny dolnej oraz unieruchomienie chorej spowodowane osłabieniem i uczuciem duszności, pacjentkę około tydzień przed przyjęciem do szpitala leczono heparyną drobnocząsteczkową, podawaną raz na dobę podskórnie w powłoki brzuszne (chora nie pamiętała dawki).

W badaniu przedmiotowym w dniu przyjęcia do szpitala stwierdzono następujące odchylenia:

- bladoróżowe zabarwienie skóry i śluzówek, bliznę w podbrzuszu po 2-krotnym cięciu cesarskim (obie cięże powikłane wystąpieniem rzucawki), trzy zmiany martwicze na powłokach brzusznych w miejscach iniekcji heparyny drobnocząsteczkowej (największa o średnicy około 4,5 × 3,5 cm, pozostałe o średnicy 3 × 3,5 cm i 2,5 × 2 cm), z pasmem zaczerwienienia szerokości około 1–1,5 cm i bolesnością przyległych tkanek oraz niewielkimi wylewami podskórnymi w otoczeniu zmian martwiczych (ryc. 1) — zmiany te powstały 2 dni przed przyjęciem do szpitala, a według pacjentki przed wykształceniem martwicy występowały zmiany pęcherzowe;
- ciastowate, symetryczne obrzęki podudzi;
- miarową akcję serca około 90 uderzeń na minutę, ciche tony serca, szmer skurczowy z *punctum maximum* na koniuszku serca, głośność około 3/6 według Levine'a, promieniujący do lewej pachy, ciśnienie tętnicze 110/60 mm Hg;
- niewyczuwalne tętno na tętnicach grzbietowych obu stóp.

W 2. dobie hospitalizacji wystąpił epizod ostrego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, powikłany wstrząsem krwotocznym i ostrym zespo-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Jacek Manitius
Katedra i Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz
tel.: (0 52) 585 40 30
e-mail: nerka@nerka.cpro.pl



Rycina 1. Zmiany martwiczne na skórze powłok brzusznych u pacjentki E.K.

łem wieńcowym. Pacjentka wymagała wlewu katecholamin oraz przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych i świeżo mrożonego osocza (FFP, *fresh frozen plasma*).

Ze względu na utrzymujące się **zmiany martwiczne** na powłokach brzucha pacjentkę poddano konsultacji chirurgicznej. Nie stwierdzono cech ropowicy, a temperatura ciała pozostawała w normie. W posiewach z obrzeży zmian wyhodowano *Staphylococcus epidermidis* i *Staphylococcus aureus*.

Ponadto wystąpiło obniżenie stężenia płytek krwi z $507 \times 10^9/l$ w dniu przyjęcia do następujących wartości w czasie kolejnych oznaczeń: 348; 224; $207 \times 10^9/l$ (w 2. dniu hospitalizacji po ostrym krwawieniu z wrzodu dwunastnicy), $209 \times 10^9/l$ (w 3. dobie), $187 \times 10^9/l$ — po dobie hospitalizacji w Klinice Kardiologii z powodu ostrego zespołu wieńcowego. W ciągu kolejnych dni stężenie trombocytów systematycznie wzrastało (220; 232; 263; 322; $376 \times 10^9/l$).

W czasie pobytu chorej w Klinice Nefrologii przez około 3 tygodnie nie zaobserwowano wygojenia się zmian martwiczych, dlatego zalecono stosowanie preparatu *Iruxol Mono* na brzegi zmian oraz kontynuowanie leczenia w poradni chirurgicznej.

Przypadek 2.

Kobietę 74-letnią (BMI 21 kg/m^2) przyjęto do Kliniki z powodu zaburzeń świadomości, prawdopodobnie po zatruciu benzodiazepinami (stężenie w moczu w chwili przyjęcia wynosiło 592 ng/ml) oraz prawostronnego zapalenia płuc.

W wywiadzie stwierdzono:

- przewlekłą niewydolność nerek;
- miażdżycę uogólnioną i jej powikłania:

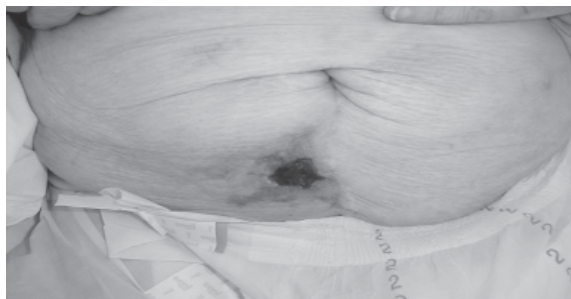
— chorobę niedokrwienną serca — chorą wielokrotnie hospitalizowano z powodu ostrych zespołów wieńcowych, po raz ostatni w styczniu i lutym 2005 roku; w trakcie pobytu w szpitalu otrzymywała iniekcje podskórne heparyny w powłoki brzuszne;

— miażdżycę tętnic obwodowych leczoną zachowawczo i zabiegowo (stan po implantacji stentu do gałęzi okalającej tętnicy wieńcowej lewej oraz po przeszczepie udowo-podkolanowym — obydwie zabiegi w marcu 2005 roku z powodu krytycznego niedokrwienia lewej kończyny dolnej; w czasie hospitalizacji chora otrzymywała iniekcje heparyny podskórnie w powłoki brzuszne);

- miokardiopatię wtórną w III klasie niewydolności serca według NYHA;
- miesiąc przed aktualną hospitalizacją, ze względu na stwierdzone w powłokach jamy brzusznej nacieki zapalne po iniekcjach heparyny drobnocząsteczkowej oraz obrzęk lewej kończyny dolnej, sugerujący wystąpienie zakrzepicy żylnnej, u chorej włączono leczenie profilaktycznymi dawkami heparyny drobnocząsteczkowej.

W dniu przyjęcia do szpitala w badaniu przedmiotowym zaobserwowano następujące odchylenia:

- zaburzenia świadomości;
- bładoróżową skórę z licznymi i rozległymi wylewami podskórnymi;
- bliznę w okolicy pachwinowej lewej oraz na udzie i podudziu lewym po przeszczepie udowo-podkolanowym;
- mocno napięty pęcherz wypełniony treścią surowiczą, zlokalizowany na przyśrodkowej powierzchni lewego uda, o wymiarach około $6 \times 3 \text{ cm}$ oraz dwie nadżerki po pękniętych wcześniej pęcherzach;
- w powłokach brzusznych liczne wyczuwalne zgrubienia tkanki podskórnej o średnicy kilku centymetrów, największe w podbrzuszu po stronie prawej o średnicy około 10 cm , bolesne przy palpacji — zmiany te pojawiły się około 3 miesiące przed aktualną hospitalizacją, po pierwszym podskórnym zastosowaniu heparyny drobnocząsteczkowej;
- w podbrzuszu, w linii środkowo-obojęczykowej, **zmianę martwiczą** o średnicy około 2 cm , powstałą miesiąc wcześniej, z wylewami podskórnymi w jej otoczeniu (ryc. 2);



Rycina 2. Zmiany martwicze w podbrzuszu u pacjentki R.P.

- trzy odleżyny III stopnia w okolicy lędźwiowo-krzyżowej;
- osłuchowo nad polami płucnymi stwierdzono zmiany osłuchowe typowe dla zapalenia płuc.

Tętno na tętnicach obwodowych było zachowane i zgodne z rytmem serca. W badaniu ultrasonograficznym wykazano obecność dużej ilości płynu w prawej i niewielką ilość płynu w lewej jamie opłucnowej. W obrębie powłok brzusznych śródbrzusza uwidoczono obrzęk podskórnej tkanki tłuszczowej, z obecnością niewielkich przestrzeni płynowych oraz obszarów hipoechogenicznych. Niektóre z nich były dobrze odgraniczone, a największy i najlepiej widoczny miał wymiary 15 × 9 cm. Sugerowano obecność ognisk krwawienia i nacieków zapalnych.

Ze względu na podejrzenie zatorowości płucnej w trakcie aktualnej hospitalizacji rozpoczęto podskórne podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce 0,3 ml na dobę.

Chorą konsultował dermatolog, który zalecił leczenie zachowawcze zmian martwiczych oraz stosowanie opatrunków z *Aqua-gelu* i przymoczków z 0,9-procentowego NaCl w okolice odleżyn.

Dalsza opieka odbywała się na oddziale dla przewlekle chorych.

DYSKUSJA

Martwicze zmiany skórne i zespół HITT (HATT)

Martwica skóry jest rzadkim powikłaniem terapii przeprowadzonej za pomocą heparyny drobnocząsteczkowej. Po raz pierwszy opisał ją O'Toole w 1973 roku [1]. Zmiany martwicze występują najczęściej w miejscach iniekcji podskórnych heparyny, jednak opisywano je także w miejscach odległych od iniekcji

leku [2–5]. Mogą być wywoływane przez heparynę niefrakcjonowaną (UFH, *unfractionated heparin*) podawaną podskórnie i drogą dożylną [6–8] (zarówno wieprzową jak i wołową [4]) i nieco rzadziej także przez heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH, *low-molecular weight heparin*) [2, 9–13]. Uważa się, że martwica skóry jest klinicznym objawem poheparynowej trombocytopenii i zakrzepicy, które określa się jako **zespół HITT** (*Heparin-Induced Thrombocytopenia and Thrombosis*; **HATT**, *Heparin-Associated Thrombocytopenia and Thrombosis*) [5, 11, 14]. Zmiany martwicze pojawiają się najczęściej po 6–14 dniach [12], (6–12 dniach [14, 16]) od rozpoczęcia terapii lub wcześniej — przed upływem 3. dnia od rozpoczęcia terapii, jeśli pacjentowi w przeszłości podawano heparynę. Początkowo są to różnej wielkości bolesne zmiany o wyglądzie rumieniowym, które w dość krótkim czasie (18–36 h [17]) powiększają się oraz przekształcają w zmiany martwicze skóry i przyległej podskórnej tkanki tłuszczowej, czasem z obecnością pęcherzy [14, 15].

Przyczyny i mechanizmy leżące u podstaw tego rzadko występującego powikłania:

- **reakcja nadwrażliwości wywołana heparyną;**
 - w trakcie stosowania heparyny dochodzi do produkcji przeciwciał IgG lub IgM łączących się z kompleksem utworzonym przez heparynę i czynnik płytkowy 4 (PF 4, *platelet factor 4*) [14]. Poprzez wiązanie kompleksów (zbudowanych z heparyny, PF 4 i IgG) z płytkami za pośrednictwem obecnego na nich receptora Fc dla IgG aktywują one także płytki krwi [14, 15]. Skutkuje to ich wzmożoną agregacją, a także prowadzi do **małopłytkowości** na podłożu immunologicznym (o różnym stopniu nasilenia), będącej składową **zespołu HITT (HATT)** [6, 7, 14];
 - w przypadku wystąpienia **martwicy skóry** heparyna wywołuje jedynie miejscową agregację płytek z zakrzepami lokalnymi w świetle naczyń otaczających miejsce iniekcji, nie prowadząc do istotnego obniżenia stężenia płytek krwi [14]. Jeśli jednak pacjenci ze zmianami skórnymi otrzymają heparynę dożylnie, możliwe jest pojawienie się małopłytkowości i zakrzepów [14]. Dlatego też zmiany skórne należy traktować jako zwiastuny osobniczej nadwrażliwości na heparynę, która może powodować zagrażające życiu

powikłania, szczególnie w przypadku systemowego stosowania heparyny [14];

— w czasie leczenia z użyciem LMWH odnotowano rzadsze występowanie powikłań immunologicznych w porównaniu ze stosowaniem UFH, ze względu na mniejszą zdolność LMWH do pobudzania agregacji płytek i uwalniania z nich PF 4 oraz łączenia się z PF 4 [14, 18];

- **mechanizm nieimmunologiczny** — uszkodzenie struktur wskutek nieprawidłowego, śródskórnego podawania;

— zwykle nie obserwowano innych, poza małopłytkowością, odchyłań w badaniach układu krzepnięcia krwi. Stężenia białka C i S oraz AT III pozostawały w normie [14, 15];

— zmiany skórne obserwowane u pacjentki E.K. (opis przypadku 1.) spełniały kryteria zmian po iniekcjach heparyny określone przez Warkentina [15]: powstały 5. dnia terapii heparyną w miejscach iniekcji podskórnych, a ponadto miały postać martwicy.

Niewykluczona, chociaż mało prawdopodobna (ze względu na ścisłą korelację czasu i miejsca podania heparyny), jest **inna etiologia zmian**:

- **infekcyjna**, na przykład w przebiegu posocznicy wywołanej przez *Pseudomonas aeruginosa* lub skórnych zakażeń wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *E. coli*, różne gatunki grzybów [18], także w przebiegu wywoływanego przez paciorkowce i bakterie beztlenowe martwiczego zapalenia powięzi i mięśni — *fasciitis necroticans* (*necrotizing fasciitis*, *fasciitis et myositis necrotica streptococcica*) [20];
- **zmiany skórne**:
 - uwarunkowane ropniem lub krwiakiem podskórnym;
 - w przebiegu obumierania tłuszczowego skóry (*necrobiosis lipoidica*), które może poprzedzać rozwój cukrzycy lub z nią współistnieć;
 - w chorobach pęcherzowych skóry: rumień wielopostaciowy pęcherzowy, pęcherzyca prosta, liszajec pęcherzowy [20], riketsjozy pęcherzowe [21];
 - będące oznaką stanu zapalnego tkanki podskórnej (*panniculitis*) w przebiegu zapalenia trzustki, chorób układowych (SLE, sarkoidoza), białaczki, chłoniaków [19];

— w układowym zapaleniu naczyń krwionośnych (*vasculitis*) objawy skórne są bardzo różnorodne; mogą występować: rumień, plamica, wybroczyny, zmiany krwotoczne, martwica, sinica siateczkowata, owrzodzenia, guzki, bąble pokrzywkowe, zapalenie tkanki podskórnej, obrzęki; pewne rozpoznanie umożliwia biopsja skóry;

— **martwica skóry polekowa**, która może być wywołana przez następujące grupy leków: antybiotyki (penicylina prokainowa i benzatynowa, streptomycyna, chlorotetracyklina), sulfonamidy, leki przeciwhistaminowe — liczne, jednak najczęściej difenhydramina, leki przeciwreumatyczne: fenylobutazon, acetaminofen, prawie wszystkie środki miejscowo znieczulające, steroidy, witamina B₁₂, heparyna, doustne antykoagulanty („martwica kumarynowa”) [20];

— **zatory naczyń skórnych** (bakteryjne — związane z podostrym zapaleniem wosierdzia, występują wtedy w postaci tak zwanych guzków Oslera; tłuszczowe — głównie po urazach związanych z uwolnieniem szpiku.

Sprawdzano, czy prezentowane zmiany stanowią skórny objaw kliniczny **układowego zapalenia naczyń** (*vasculitis*), zwłaszcza po rozpoznaniu w czasie aktualnej hospitalizacji przewlekłej niewydolności nerek (bez cech aktywnego osadu moczu) u pacjentki E.K. (opis przypadku 1.).

W przypadku zmian poheparynowych nie obserwowano jednak charakterystycznych dla układowego zapalenia naczyń zmian histopatologicznych w wykonywanych u pacjentów badaniach biopsyjnych, zmian martwiczych skóry i tkanki podskórnej.

W posiewach z obrzeży zmian u pacjentki E.K. (opis przypadku 1.) nie wyhodowano szczepów *Pseudomonas* czy *Klebsiella*, które mogą powodować wystąpienie zmian skórnych o podobnej morfologii.

Wykluczono także ropne zapalenie tkanek pod zmianami martwiczymi.

W celu ostatecznego ustalenia etiologii poheparynowej zmian należy wykonać:

- testy immunologiczne [SRA, HIPA (*heparin-induced immunosorbent assay*), ELISA (*heparin-induced platelet activation assay*), PF 4], aby wykazać obecność przeciwciał przeciw trombocytom powstającym po leczeniu heparyną [8, 22–24]. Badań tych nie wykonano z powodu ich małej dostępności oraz wysokich kosztów;

- badania histopatologiczne skóry ze stwierdzeniem wcześniej opisywanych zmian poheparynowych [21]. Obserwowane zmniejszenie liczby trombocytów u pacjentki E.K. wiązało się prawdopodobnie z ostrym krwawieniem z wrzodu dwunastnicy.

WNIOSKI

Ze względu na coraz częstsze stosowanie preparatów heparyn drobnocząsteczkowych należy zwrócić uwagę lekarzy prowadzących terapię (zwłaszcza w warunkach ambulatoryjnych) na możliwe powikłania.

Martwica skóry związana z terapią heparyną jest zjawiskiem rzadko występującym, jednak istotnym z następujących powodów:

- jest to zwiastun i objaw groźnej osobniczej nadwrażliwości na heparynę, która może skutkować poważnymi powikłaniami krwotocznymi i zakrzepowymi (opisano występowanie zmian niedokrwiennych OUN oraz zawałów serca zakończonych zgonem);
 - w przypadku rozległej martwicy konieczne może być leczenie chirurgiczne połączone z przeszczepieniem skóry, co wydłuża czas i zwiększa koszty hospitalizacji.
- Dlatego, podobnie jak wszystkie podawane pacjentowi leki, heparynę należy stosować w sposób przemysłany, zgodnie z zasadą *primum non nocere*, a także w sytuacjach, kiedy istnieją wskazania do jej włączenia.

PIŚMIENNICTWO

- O'Toole R.D. Heparin: adverse reaction. *Ann. Intern. Med.* 1973; 79: 759.
- Tietge U.J.F., Schmidt H.H.-J., Jäckel E., Trautwein C., Manns M.P. Low molecular weight heparin-induced skin necrosis occurring distant from injection sites and without thrombocytopenia. *J. Intern. Med.* 1998; 313–315.
- Balestra B., Quadri P., Demarmels Biasutti F., Furlan M., Lämmle B. Low molecular weight heparine-induced thrombocytopenia and skin necrosis distant from injection sites. *Eur. J. Haematol.* 1994; 53: 61–63.
- Drew P.J., Smith M.J., Milling M.A.P. Heparin-induced skin necrosis and low molecular weight heparins. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1999; 81: 266–269.
- Yates P., Jones S. Heparin skin necrosis — an important indicator of potentially fatal heparin sensitivity. *Clin. Exp. Dermatol.* 1993; 18: 138–141.
- Asther R.H. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1374–1376.
- King D.J., Kelton J.G. Heparin-associated thrombocytopenia. *Ann. Intern. Med.* 1984; 100: 535–540.
- Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsch J. i wsp. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparine. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1330–1335.
- Real E., Grau E., Rubio M., Torrecilla T. Skin necrosis after subcutaneous low molecular weight heparin injection. *Am. J. Haematol.* 1995; 49: 253–254.
- Ojeda E., Perez M. del C., Mataix R. Skin necrosis with low molecular weight heparin. *Br. J. Haematol.* 1992; 82: 620–629.
- Fontana P., Bodmer A., Gruel Y. i wsp. Skin necrosis is a clinical manifestation of low molecular weight heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb. Haemost.* 2004; 91: 196–197.
- Santamaria A., Romani J., Souto J.C., López A., Mateo J., Fontcuberta J. Skin necrosis at the injection site induced by low molecular weight heparin: case report and review. *Dermatology* 1998; 196: 264–265.
- Füreder W., Kyrle P.A., Gisslinger H., Lechner K. Low molecular weight heparin-induced skin necrosis. *Ann. Hematol.* 1998; 77: 127–130.
- White P.W., Sadd J.R., Nensel R.E. Thrombotic complications of heparin therapy including six cases of heparin-induced skin necrosis. *Ann. Surg.* 1979: 595–608.
- Warkentin T.E. Heparin-induced skin lesions. *Br. J. Haematol.* 1996; 92: 494–497.
- Bell W.R., Royal R.M. Heparin-associated thrombocytopenia: a comparison of three heparin preparations. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303: 902–907.
- Kelton J.G., Sheridan D., Brain H., Powers P.J., Turpie A.G., Carter C.J. Clinical usefulness of testing for heparin-dependent platelet-aggregating factor in patients with suspected heparin-associated thrombocytopenia. *J. Lab. Clin. Med.* 1984; 103: 606–612.
- Weitz J.I. Low-Molecular-Weight Heparins. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 688–698.
- Mac Lean J.A., Moscicki R., Bloch K.J. Adverse reaction to heparin. *Ann. Allergy* 1990; 65: 254–259.
- Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C. *Dermatologia*. T. II. Wydawnictwo Czelej Sp. z o. o., Lublin 2002.
- Juszczyk J., Gładysz A. *Diagnostyka różnicowa chorób zakaźnych*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998.
- Chong B.E., Eisbacher M. Pathophysiology and laboratory testing of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin. Hematol.* 1998; 35 (supl. 5): 3–8.
- Warkentin T.E., Kelton J.G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* 344: 1286–1292.
- Stricker H., Lämmle B., Furlan M., Sulzer J. Heparin-dependent *in vitro* aggregation of normal platelets by plasma of a patient with heparin-induced skin necrosis: specific diagnostic test for a rare side effect. *Am. J. Med.* 1998; 85: 721–724.