

Warfarínom indukovaná kožná nekróza: kazuistika a prehľad literatúry

Kreze jr A., Koskuba J., Zadražilová A., Vomáčka V., Kosák M., Zápotocká A.
II. interní oddělení FN Bulovka, Praha

Súhrn

Warfarínom indukovaná kožná nekróza je vzácna komplikácia postihujúca kožu a mäkké tkanivá počas perorálnej liečby antikoagulanciami. Práca popisuje klinický priebeh u pacientky, u ktorej sa vyvinula warfarínom indukovaná kožná nekróza a podáva prehľad klinickej manifestácie, diagnózy, liečby a prevencie tejto komplikácie. Podľa našich literárnych zdrojov a vedomostí ide o prvý prípad warfarínom indukovanej kožnej nekrózy popísaný v Českej republike.

Kľúčové slová: warfarin, nežiadúce účinky, kožná nekróza

Summary

Kreze jr A., Koskuba J., Zadražilová A., Vomáčka V., Kosák M., Zápotocká A.: Warfarin-induced skin necrosis, case report and survey of resources

Warfarin-induced skin necrosis is a rare complication of oral anticoagulation therapy affecting skin and soft tissue. In the article clinical course of a patient who developed warfarin-induced skin necrosis is described and clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention of this condition are discussed. To our best knowledge this is the first case of warfarin-induced skin necrosis described in the Czech Republic.

Key words: warfarin, adverse effects, skin necrosis

Transfuzie Hematol. dnes, 15, 2009, No. 3, p. 169–171.

Úvod

Perorálna antikoagulačná liečba warfarínom sa extenzívne používa v profylaxii a liečbe tromboembolických stavov. Warfarínom indukovaná kožná nekróza (WISN) je vzácna komplikácia antikoagulačnej liečby u pacientov dostávajúcich warfarin. Spravidla vzniká 3–6 dní od začiatku liečby. Kožná lézia začína parestéziami s erytematóznym začervenaním, progreduje do petéchií a hemoragických bŕň a môže končiť nekrózou. Spôsobená je hyperkoagulačným stavom, ktorý je navodený deficitom vitamín K-dependentých antikoagulačných faktorov: proteín C a proteín S. Diferenciálna diagnóza WISN zahŕňa purpura fulminans, nekrotizujúcu fascitídu, diseminovanú koagulopatiu, celulitídu a Fournierovu gangrénu. Prezentujeme pacientku, u ktorej sa vyvinula WISN, jej klinické manifestácie, diagnózu a liečbu.

Popis prípadu

72-ročná žena s anamnézou lymfoproliferatívneho ochorenia nízkej malignity z malých B lymfocytov typu SCL/CLL, po liečbe chlorambucilom bez významného efektu, s následnou zmenou terapie na fludarabín (aplikované 2 cykly), bola prijatá na naše oddelenie s diagnózou trombózy povrchovej stehennej žily a predkolenných žíl pravej dolnej končatiny overenou duplexnou sonografiou. Anamnesticky prekonala cholecystektómiu pre cholecystolitíazu a bola polyvalentne alergická. Aktuálne užívala flukonazol 100 mg denne a cotrimoxazol 480 mg trikrát denne (po doporučení hematológom), metoclopramid 3 x 1 tbl denne, alopurinol 100 mg denne, Tanakan 1 tbl ráno a Bellaspon 1 tbl večer. Nezaznamenali sme prítomnosť žiadneho rizika pre vznik WISN (telesná hmotnosť 59 kg, menopauza nastala pred desiatkami rokov).

Bola započatá terapia žilnej trombózy heparínom úvodným bolusom 10 000 U iv s následným pokračovaním dávkou 25 000 U/24 h. Súčasne bol od prvého dňa podaný warfarín v dávke 5 mg denne. Monitorovaním koag-

Tab. 1. Monitorovanie koagulačných.

Hospitalizácia	Quickov čas (s)	INR	APTT (s)	APTT R
2. deň	16,9	1,42	70,3	2,09
3. deň	16,8	1,4	75,1	2,23
4. deň	20,2	1,77	127,3	3,78
5. deň	44,29	4,71	89,1	2,64



Obr. 1

ulačných parametrov boli získané výsledky uvedené v tabuľke 1.

Na piaty deň liečby bol INR 4,71, preto bol heparín vynechaný z terapie a pacientka bola prepustená a doporučená k ambulantnému sledovaniu na dávke 3 mg warfarínu denne. Následný deň sme pacientku hospitalizovali pre bolestivú nekrózu s erytematóznymi hranicami nad pravým bedrovým kĺbom a stehennou oblasťou veľkosti 8 x 8 cm (obr. 1). Nekróza vznikla šiesty deň podávania warfarínu, warfarín sme vynechali z terapie a bola započatá liečba enoxaparínom v dávke 0,6 ml každých 12 hodín podľa telesnej hmotnosti. Nekrotické masy boli chirurgicky odstránené, histológia potvrdila očakávaný nález nekrotického tkaniva s reaktívnou celulizáciou, kultivačný nález bol negatívny. Sekundárnym debridementom boli na 19. deň totálne odstránené nekrotické masy a rana sa hojila dobre a bez komplikácií. Počas liečby nekrózy sme aplikovali spolu dve jednotky plazmy a po chirurgickej intervencii spolu 4 transfúzne jednotky erytrocytov. V lokálnej terapii povidon iodidom a hydrogel alginátom sa následne pokračovalo na chirurgickej ambulancii. Liečba enoxaparínom pokračovala za sledovania v hematologickej ambulancii po dobu 3 mesiacov.

Genetické vyšetrenie

faktor V Leiden: mutácia v heterozygotnej konštitúcii (20210 G > A)

Methylentetrahydrofolát reduktáza:

MTHRF C/T mutácia v heterozygotnej konštitúcii (677 C > T)

MHTRF A/C mutácia v heterozygotnej konštitúcii (1298 A > C)

Faktor II: nedokázaná mutácia

Laboratórne vyšetrenia

kardiopín IgG 2,28 U/ml (N 0–10 U/ml), IgM 0,91 U/ml (N 0–7 U/ml), antitrombín III 85% (N 81–123 %), Protein C 33 % (N 70–135), Protein S 40 % (N 63–135) homocystein 16,28 $\mu\text{mol/l}$ (N 4,7–10,8).

Vyšetreniami sme vylúčili lupus antikoagulans a deficit antitrombínu III. Zníženie hladín proteínov C a S prikladáme liečbe warfarínom a potvrdili sme spolu 3 hete-

rozygotné mutácie antiprokoagulačných faktorov. Vyššie koncentrácie homocysteínu pričítame mutácii MHTRF, ktorej účasť na protrombogénnom stave je sporná (1, 2, 3). Na kontrolné vyšetrenie hladín proteínov C a S sa pacientka nedostavila, takže definitívne zhodnotenie účasti prípadného deficitu týchto proteínov na stave nebolo možné.

Diskusia

Warfarínom idukovaná kožná nekróza (WISN) bola prvýkrát popísaná Floodom a spoluautormi v roku 1943 (4). Je to vzácna, ale závažná komplikácia antikoagulačnej liečby warfarínom. Celkový počet prípadov sa podľa literárnych prehľadov odhaduje na 300 kazuistík (5). Podobne podľa literatúry sa kožná nekróza po liečbe warfarínom vyskytuje v 0,01 až 0,1 % prípadov (6, 7, 8). WISN postihuje častejšie ženy s pomerom ženy : muži 9:1.

Klinický obraz: Výskyt komplikácie sa popisuje najčastejšie u stredne starších obéznych žien dostávajúcich warfarín pre pľúcnu embóliu, hlbokú žilnú trombózu, trombózu myokardiálnych a cerebrálnych ciev a pre stavy po operácii kardiálnych chlopní. Väčšina prípadov vzniká medzi 3. až 6. dňom liečby warfarínom. Neskorší začiatok WISN sa môže vyskytnúť od 16. až 56. dňa liečby (9, 10). U žien sú najčastejšie postihnuté miesta: prsníky, gluteálna a stehenná oblasť, brucho, a u mužov penis. Môžu byť postihnuté aj ramená, ruky, prsty, nohy, tvár, nos, očné viečka a kalva (11, 12). Mnohopočetné lézie sa popisujú v 35 % prípadoch a v 20 % prípadoch sú lézie symetrické (13). Bola popísaná aj recidíva kožnej nekrózy v neprítomnosti (resp. po vynechaní) liečby warfarínom (14) a oneskorená diagnóza s dvojnásobným opakovaním stavu v krátkom čase (15).

Pacientove prvotné symptómy sú parestézie, pocit tlaku a chladu s vznikom erytematózneho exantému, následne vznikajú lokálne bolesti, petéchie a subkutánny edém, ktorý môže vytvárať vzhľad „peau d'orange“. Do 24 hodín od prvých príznakov vznikajú v mieste postihnutia kožné hemoragické buly. Definitívnym štádiom je kožný defekt charakteru escharovej nekrózy. Spektrum tkanivového poškodenia siaha od ohraničenej superficiálnej straty tkaniva schopného sa spontánne vygranulovať a vyliečiť, až k rane vyžadujúcej chirurgické ošetrenie a odstránenie nekrotických mas s plastickou náhradou tkaniva, v extrémnych prípadoch nekrotického tkaniva je nutná amputácia časti končatín. Histologický nález predstavuje extenzívnu trombózu s mikrovaskulárnym poškodením a fibrínovými depozitami v postkapilárnom venóznom riečišti. V pokožke a subkutánnom tuku sa verifikujú hemorágie a difúzna nekróza. Nález chýbania vaskulárnej a perivaskulárnej inflamácie a absencie arteriolárnej trombózy sa považuje za typický (16).

Patofyziologicky presná *etiológia* nie je známa. Predpokladaný mechanizmus spočíva vo warfarínom úvodne vyvolanom relatívnom hyperkoagulačnom stave. V prítomnosti warfarínu dochádza k poruche gama kar-

boxylácii reziduí kyseliny glutámovej u koagulačných proteínov, ktoré sa stávajú defektnými. Toto vedie k blokáde syntézy II, VIII, IX, X faktoru a proteínu C a S. Pokles koncentrácie proteínu C je rýchlejší než iných koagulačných proteínov pre jeho kratší biologický polčas (cca 5 hodín) a hemostatická balancia sa dočasne posúva k hyperkoagulačnému stavu. Rizikové faktory sú familiárny deficit proteínu C, proteínu S, faktoru Leiden, antitrombínu III, lupus antikoagulans, mutácia protrombínového génu a génu pre methyltetrahydrofolátovú reductázu (mutácie C677T a A1298C) a podávanie vysokých dávok warfarínu (1, 17, 18, 19, 20, 21). *Prevenicia* WISN spočíva v antikoagulačnej terapii s heparínom, alebo nízkomolekulárnym heparínom počas 5–7 dní v začiatku podávania warfarínu. Nie sú doporučené úvodné vyššie dávky warfarínu ako 15 mg denne a zvyšovanie dávky o viac ako 1–2 mg denne. *Terapiou* WISN je vitamín K, čerstvá mrazená plazma, u pacientov s deficitom proteínu C intravenózne podávanie proteínu C, ktorý bol purifikovaný monoklonálnymi protilátkami. Ostatné terapeutické intervencie ako sú kortikoidy, dextrans, vazodilatačná liečba, blokáda sympatiku, oxygenoterapia a hypotermia nemali na priebeh WISN vplyv. Pokračujúca liečba spočíva v ošetrovaní nekrotickej rany. Topická terapia môže zahŕňať lokálne antibiotiká, špeciálne obvazy, krytie a hydrogély. Chirurgická liečba je potrebná až v 50 % prípadov, s debridementom nekrotických mäs, graftingom pokožky až mukokutánnym lalokom k prekrytiu veľkého defektu, extrémne prípady vyžadujú amputáciu končatiny (16, 18). V budúcnosti antikoagulačné stratégie môžu zahrňovať priame inhibítory trombínu a inhibítory faktoru Xa (fondaparínux) (21). Skrining pacientov na deficit proteínu C, S, antitrombínu, Leidenskú mutáciu a MTHFR pred začatím podávania warfarínu môže oneskoriť liečbu a nie je doporučovaný. Výsledky týchto testov však nie sú špecifické ani senzitivne v predikovaní rizika vývoja stavu (18).

Záver

Riziko vzniku tejto vzácnej komplikácie liečby warfarínom môže byť redukované skúseným klinikom pri znalosti rizikových faktorov rýchlym vyslovením podozrenia na WISN. Obmedzenie mortality a morbidity závisí na včasnej intervencii. U plánovaného podávania warfarínu sa nedoporučuje štandardne vyšetrovať vrodené genetické trombofilné stavy, resp. len v prípade rodinnej záťaže. Dôležitá je prevencia súčasným podávaním heparínu a používanie nízkych dávok warfarínu (nie viac ako 15 mg denne s denným zvyšovaním dávky o 1–2 mg). U rizikových pacientov sa podanie warfarínu nedoporučuje. Liečba WISN pozostáva v podaní vitamínu K, čerstvej mrazenej plazmy, purifikovaného proteínu C, lokálnej a chirurgickej liečbe. WISN sa vyskytuje u pa-

cientov aj napriek znalosti rizík a dodržaniu liečebných opatrení lege artis. Naostatok, podľa našich vedomostí ide o prvý prípad WISN popísaný v Českej republike.

Literatúra

1. Byrne JS, Razak A, Patchett S, et al. Warfarin skin necrosis associated with protein S deficiency and mutation in the methyltetrahydrofolate reductase gene. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 35–36.
2. Varga EA, Sturm AC, Misita CP, et al. Homocysteine and MTHFR mutations. *Circulation* 2005; 111: e289–e293.
3. Pyeritz RE. Genetic disorders. In: McPee SJ, Papadakis MA, Tierney LM, jr. *Current medical diagnosis treatment*. 64th ed. New York, McGraw Hill, 2007; 1737–1742.
4. Flood EP, Redish MH, Bociek SJ, et al. Tromboflebitis migrans disseminate: Report of case in which gangrene of breast occurred. *New York State Jr Med* 1943; 43: 1121–1124.
5. Bhat MH, Bhadada S, Bhansali A. Warfarin-induced skin necrosis: in a patient with craniopharyngioma. *Neurosciences* 2006; 11: 50–52.
6. Gelwix TJ, Beeson MS. Warfarin-induced skin necrosis. *Am J Emerg Med* 1998; 16: 541–543.
7. Chan YC, Valenti D, Mansfield AO, et al. Warfarin induced skin necrosis. *Br J Surg* 2000; 87: 266–272.
8. Adverse drug reaction advisory committee (ARDAC): Warfarin-induced skin necrosis. *Austral Adverse Drug React Bull* 2005; 24.
9. Essex DW, Wynn SS, Jin DK. Late-onset warfarin-induced skin necrosis: case report and review of literature. *Am J Hematol* 1998; 57: 233–237.
10. Scarff CE, Baker CI, Hill P, Foley P. Late onset warfarin necrosis. Case report. *Aust J Dermatol* 2002; 43: 202–206.
11. Khalid KK. Warfarin-induced necrosis of the breast: case report. *J Postgrad Med* 2004; 50: 268–269.
12. Raifei N, Tabandeh H, Hirschbein M. Warfarin-induced skin necrosis of the eyelids. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 421.
13. Warkentin TT, Whitlock RP, Teoh KH. Warfarin-associated multiple digital necrosis complicating heparin induced thrombocytopenia and Raynaud's phenomenon after aortic valve replacement for adenocarcinoma-associated thrombotic endocarditis. *Am J Hematol* 2004; 75: 56–62.
14. Humphries JE, Gardner JH, Connelly JE. Warfarin skin necrosis: recurrence in the absence of anticoagulant therapy. *Am J Hematol* 1991; 37: 197–200.
15. Jabar HBA. Warfarin-induced skin necrosis: a case report. *Clin Appl Tromb Hemost* 2006; 12: 101–104.
16. Beitz JM. Feature: coumadin-induced skin necrosis. *Wounds* 2002; 14: 217–220.
17. Patel GK, Grey JE, Harding KG. Uncommon causes of ulceration. *Br J Med* 2006; 332: 594–596.
18. Van Zandt M. Painful abdominal ecchymotic lesions. *Clin J Oncol Nurs* 2002; 6: 363–365.
19. Yang Y, Algazy K. Warfarin-induced skin necrosis in patient with mutation of the prothrombin gene. *N Engl J Med* 1999; 340: 753.
20. Kessler P. Trombofilní stavy. *Interní med* 2006; 9: 374–379.
21. Jorg I, Fenyvesi T, Harenberg J. Anticoagulant-related skin reaction. *Exp Opin Drug Saf* 2002; 1: 278–294.

MUDr. Alexander Kreze Ph.D.
II. interní oddělení FN Bulovka
Budínova 2
180 00 Praha 8–Libeň

Doručeno do redakce: 13. 4. 2009
Přijato: 10. 7. 2009